Revue générale des Sciences
pures et appliquées
et Bulletin de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences
Tome LXI *Nos 7-8* 1954

CHRONIQUE ET CORRESPONDANCE

A PROPOS DE LA CATASTROPHE DE MENTON:

Les responsabilités de l'homme

Dans un substantiel article (R. G. S., 1952, p. 289-299), notre collègue J. Pouquet a analysé ici même les modalités de la catastrophe de Menton. Ayant également visité les lieux à plusieurs reprises, nous voudrions apporter quelques données inédites qui confirment son interprétation.

Le versant occidental de la vallé du Gorbio, sous le cimetière de Roquebrune, n'a guère préoccupé les autorités locales, bien que des glissements s'y soient produits aussi. Il s'agit, en effet, de friches désertes. On peut cependant y observer toute l'importance des facteurs anthropiques dans le déclenchement de la catastrophe.

Constitué par les marno-calcaires du Crétacé Supérieur (C^{s-6} de la carte au 1/80.000) surmontés par les poudingues pliocènes de Roquebrune, ce versant a été autrefois cultivé en terrasses. Il est maintenant presque entièrement abandonné. Entre la Chapelle-Saint-Roch et le cimetière persiste seulement une propriété entretenue, occupée par des vignes, dont les terrasses ont été refaites récemment. Plus au S., des olivettes délaissées sont envahies par l'herbe. En amont, la friche règne et des pins de 25-30 ans émergent deci-delà des broussailles. Le milieu géologique est propice aux glissements car les poudingues perméables permettent l'imbibition de la couche supérieure des marno-calcaires dans lesquels les bancs calcaires localisent des sourcins. Aussi n'est-il pas étonnant

qu'on voie sur ce versant les traces de glissements d'âges variés. La périodicité du phénomène est plus courte qu'à Menton par suite des conditions lithologiques (1). Or, ces glissements se localisent exclusivement dans les friches, épargnant complètement la vigne et les olivettes.

Dans les friches, terres abandonnées depuis une cinquantaine d'années seulement, les murettes ont presque complètement disparu par suite des glissements, et il est aisé d'observer que ce sont ces murettes qui ont servi de point de départ aux petits glissements épars sur le versant. Les niches de décollement coïncident toujours avec le rebord externe d'une terrasse de culture.

La végétation nous renseigne sur la genèse du phénomène. au-dessus de plusieurs restes de murettes, nous avons observé une végétation hygrophile, caractérisée par des peuplements denses de roseaux et d'une plante de la famille des carex. Ils indiquent un sol saturé d'eau, prêt à se mettre en mouvement. Que sa pression devienne assez forte pour bousculer la murette ou que cette dernière s'écroule sous une autre influence et un glissement est amorcé, qui, faisant boule de neige, ravinera les terrasses situées en-dessous. L'équilibre actuel, tel que le révèle la végétation hygrophile conquérant le rebord même de la terrasse, est des plus précaires. Il s'agit là de l'aboutissement d'une évolution liée à l'abandon des cultures. En effet, la colonisation des parcelles abandonnées a été effectuée d'abord par une broussaille xérophile, comprenant le cortège classique des plantes méditerranéennes, parmi lesquelles le pin est apparu. Tandis que la broussaille disparaissait par suite de la modification progressive des conditions écologiques, les pins ont réussi à persister et on en note plusieurs au milieu des roseaux, luttant tant bien que mal, mais en voie de dépérissement, comme le montre de dessèchement progressif de leurs branches inférieures. L'explication est claire : c'est celle qu'a évoquée J. Pouquet. Au début de l'abandon, pendant une trentaine d'années environ, les murettes ont continué à fonctionner, assurant le drainage du sol. Puis, la terre se tassant peu à peu, les interstices entre les pierres se sont colmatés, la murette devenue imperméable, les conditions favorables à la saturation de la terre que les paysans avaient accumulée derrière elle ont été réalisées et les glissements sont apparus. La végétation est un bon indice de ces modifications.

Exemple à méditer : si une culture spéculative déclenche généralement une érosion des sols catastrophique, l'abandon agraire peut avoir également de graves conséquences.

J. Tricart.

(1) Cailleux (A) et Tricart (J) : Un type de solifluction : les coulées boueuses. Rev. de Géomorphologie Dyn. I, 1949, p. 4-46.

LA VULGARISATION SCIENTIFIQUE

A propos d'un livre de M. A. SENET

M. André Senet vient de publier un livre : « L'Homme à la recherche de ses ancêtres » (1) qui demande un compte rendu un peu particulier (comme le livre), en ce sens qu'il déborde le cadre d'une analyse bibliographique usuelle.

La quatrième page de couverture nous dit que l'auteur, docteur vétérinaire et licencié ès sciences, se consacre aussi à la « vulgarisation scientifique ». C'est donc un livre d'un genre particulier, dont il importe de préciser la nature et le sens.

J'ai d'abord consulté le Larousse : *Vulgariser*, rendre vulgaire, mettre à la portée de tous. *Vulgaire*, adj. communément reçu. Langue vulgaire, langue parlée couramment par opposition à la langue écrite ou savante. n. m. le peuple, le commun des hommes. *Vulgarisateur*, personne qui répand la connaissance.

Si l'on peut interpréter le Larousse, on croit comprendre qu'un « vulgarisateur scientifique » est une « personne qui répand la connaissance » (c'est-à-dire un enseignant-type) et « la mettant à la portée de tous », du « commun des hommes », dans une langue différente de la « langue savante ». Autrement dit, il est admis qu'il y a deux langues...

Les professionnels de la Science utilisent généralement des jargons spécialisés, incompréhensibles pour le commun des mortels, même très instruits en d'autres spécialités. Les Scientifiques écrivent donc des livres qui ne sont pas lisibles pour tout le monde, les uns par une indifférence totale pour la diffusion de la science parmi leurs contemporains, les autres parce qu'il leur est devenu trop difficile de parler et d'écrire comme tout le monde. Les deux groupes sont condamnés à publier dans des revues confidentielles, en un langage hermétique, ésotérique, compris des initiés seulement. C'est grand dommage en général, car dès lors que les Scientifiques renoncent à diffuser la Science, ils en laissent le soin aux professionnels de l'Information, qui, eux, ne sont pas du tout informés en matière scientifique. Or, la Science a besoin d'être diffusée.

---

(1) SENET (André). — *L'homme à la recherche de ses ancêtres*. 1 vol., 343 p., 131 fig., 23 fig. hors texte. Paris (Plon, éditeur), 1954. Prix : 990 francs.

C'est pourquoi le livre de M. Senet est le bienvenu. L'auteur qui est un spécialiste dans une certaine discipline, s'est instruit en géologie et en préhistoire et il a été inquiet de ce qu'il a pu lire ou entendre à propos du procès de la mâchoire de Piltdown et de la découverte du Coelacanthe. Il s'est aperçu que le « grand public » était bien mal informé et il a entrepris de lui exposer l'histoire de l'Homme et de celle du Coelacanthe, c'est-à-dire la Préhistoire et la Paléontologie.

Et comme M. Senet a l'esprit curieux et un tout petit peu sarcastique, il connaît les bonnes histoires qui égaient l'histoire des sciences et il nous les raconte chemin faisant. Cela commence par la grande lutte d'un douanier (Boucher de Perthes) contre l'Académie des Sciences et cela se termine par la grande colère de M. J. Millot, voyant filer un coelacanthe français dans un avion britannique. Entre deux, et après, nous avons lu ce qui concerne les Hommes fossiles et les Primates en général, puis les Mammifères tertiaires, les Reptiles secondaires et les Poissons primaires. La documentation est solide et au bout de 300 pages, on a lu toute la Préhistoire et toute la Paléontologie, avec le sourire aux lèvres, ce qui est exceptionnel, il faut l'avouer.

On me permettra de louer l'auteur, et avec lui tous ceux, trop rares, qui savent quelque chose et qui consentent à l'écrire en langage clair, à l'usage du commun des mortels (dont nous faisons tous partie, lecteurs et auteurs de la *Revue Générale des Sciences*, lorsqu'on nous parle trop savamment de ce que nous ignorons complètement). Si l'auteur est suffisamment compétent pour exposer le sujet sans erreurs graves, le livre de vulgarisation est à encourager, parce qu'il est le seul moyen de diffusion de la Science, laquelle ne doit point demeurer le monopole exclusif des spécialistes. Nous avons tous le désir de savoir ce que font nos confrères de toutes disciplines, et nous ne le pouvons que si quelqu'un veut bien le mettre à notre portée. Voici pourquoi la présentation du livre de M. Senet fut si longue.

R. Furon.

LES RADIOPROTECTEURS CHIMIQUES

par Robert C. MOREAU,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris.

L'utilisation de l'énergie nucléaire au cours de la dernière décade a vulgarisé la notion de radiations et l'on peut dire que presque personne aujourd'hui n'en ignore les redoutables effets biologiques. En réalité, ces derniers étaient connus dès le début de ce siècle.

Après l'isolement du radium par les Curie, en 1898, Becquerel en fit l'expérience ; il portait un peu de ce corps dans la poche de son gilet et constata au bout de quelques jours l'apparition de brûlure sur la peau, au niveau de la substance. Il déclarait alors qu'il préférait se trouver en présence d'un cobra furieux plutôt que de 1 kg. de radium, s'il existait.

L'utilisation médicale des rayons X, après leur découverte par Roentgen en 1895, mit rapidement en évidence leur agressivité vis-à-vis de l'organisme et la « maladie des rayons », qui apparaît dans des délais et avec une intensité variables chez les patients irradiés, préoccupe depuis longtemps les radiothérapeutes.

L'emploi de la bombe atomique n'a donc fait qu'étendre et rendre plus urgent un problème ancien.

Les radiations capables de léser un organisme vivant sont de nature différente : électromagnétique (R. UV, X,) ou corpusculaire (α, β, neutrons).

Si l'on excepte les rayons UV, dont les photons ne transportent qu'une quantité d'énergie relativement faible, elles sont essentiellement caractérisées par leurs propriétés ionisantes. Le phénomène physique de base consiste en l'absorption, d'une manière discontinue, d'une fraction de l'énergie du rayonnement par les molécules et atomes du milieu irradié. Cette cession d'énergie se traduit par l'apparition d'ions responsables de la radiolésion primaire, que les projectiles irradiants agissent comme ionisants directs (particules α ou β) ou indirects (photons X, γ ou neutrons).

Ceci a permis de définir l'unité quantitative d'irradiation, le roentgen (r). C'est la quantité de radiation qui produit, dans un volume de 1 cm^3 d'air, pris dans les conditions normales de température et de pression, des ions portant une charge de une unité électrostatique d'électricité positive ou négative.

Ces diverses radiations apparaissent dès lors comme devant présenter, du point de vue biologique, une grande unité d'action. Les observations qui ont pu être faites, après l'explosion des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, puis lors des divers essais d'explosions atomiques, ont montré qu'en fait, les dommages relevés sur l'homme et sur les animaux, et imputables aux seules radiations, étaient en tout point superposables à ceux produits par les rayons X, c'est-à-dire au mal des rayons, à l'intensité près.

Cette constatation facilite heureusement la recherche de substances qui, introduites dans l'organisme, pourraient lui conférer une certaine radiorésistance. De nombreux travaux sont en effet effectués actuellement de par le monde, guidés par cet espoir quelque peu chimérique, puisque l'homme, cet apprenti sorcier, à peine en possession de sa dernière conquête, doit déjà compter avec ses méfaits.

Les corps étudiés dans ce sens sont déjà fort nombreux et leur classement rationnel est difficile car ils appartiennent à des séries très diverses. La plupart du temps, la prospection n'est pas faite au hasard ; elle est guidée par l'étude de l'action biologique des radiations, étude qui se développe, pourrait-on dire, à deux échelles différentes.

D'un côté, c'est l'ensemble des perturbations générales provoquées dans l'organisme entier par une irradiation, générale ou localisée, qui retient l'attention. Ceci a permis de définir ce que l'on désigne aujourd'hui sous le nom d'effet général des radiations ou syndrome de l'irradiation. Partant des données ainsi acquises, on a pu montrer que certains produits thérapeutiques connus pour leur activité vis-à-vis de certains symptômes considérés comme capitaux, pouvaient limiter l'effet nocif du rayonnement.

D'un autre côté, on a tenté de définir comment agissent les radiations au niveau de la cellule elle-même. Bien que le problème soit loin d'être totalement résolu, ce que l'on en sait a déjà permis la sélection d'un certain nombre de substances capables de minimiser l'effet des radiations.

Ce sont donc les idées directrices ayant présidé au choix des divers radioprotecteurs qui en permettent un classement. Celui-ci n'a d'ailleurs qu'une valeur relative car l'activité s'est parfois révélée comme procédant d'un mécanisme tout autre que celui escompté.

Nous distinguerons donc des radioprotecteurs dont l'utilisation a été suggérée par des considérations théoriques et des radioprotecteurs qui ont été utilisés dans le but de combattre un symptôme précis de la « maladie de l'irradiation », considéré comme primor-

dial. Nous dirons pour abréger RP théoriques et RP médicaux. Un troisième groupe moins important réunira les substances pour lesquelles le mobile qui a poussé à leur utilisation est moins apparent.

A) RADIOPROTECTEURS « THÉORIQUES »

Précisons de nouveau que nous désignons sous ce terme des substances susceptibles de pallier les effets de l'irradiation au niveau même de la cellule. Il est donc indispensable de rappeler rapidement ce que l'on sait de ces derniers.

1) *Action biologique des radiations au niveau cellulaire.*

Une radiation arrivant dans une cellule y provoque une ionisation. C'est là la véritable radiolésion primaire, alors anatomiquement inapparente. Après un certain délai elle entraîne une lésion visible s'accompagnant de désordres fonctionnels pouvant amener la mort de la cellule.

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer l'ensemble de ces phénomènes :

a) Théorie de la cible (target hypothesis).

Hypothèse entrevue par Dessauer dès 1923 (47) et émise par Crowther il y a 25 ans (43).

Lors d'une irradiation, les cellules reçoivent une série de chocs ionisants dont la répartition répond à une loi de hasard. Or, l'organisation biologique de la cellule présente d'innombrables zones d'importances très différentes et une ionisation produite en un point quelconque de son territoire n'entraîne pas nécessairement l'effet léthal. Seule, l'atteinte d'une zône d'importance essentielle, qui peut être, par exemple, un système enzymatique ou un édifice de nature nucléoprotéique, entraîne l'arrêt du fonctionnement cellulaire normal ; si elle reste localisée au sein du matériel génétique il peut n'en résulter qu'une mutation sans que la cellule soit tuée.

Cette hypothèse a été élevée au rang de théorie par les travaux de Lea. Au moyen de considérations théoriques, elle permet d'interpréter l'allure des courbes de survie, l'efficacité plus ou moins grande des diverses radiations, les conséquences d'une variation de la dose ou de l'intensité du rayonnement.

Mettant en relief ce que l'on appelle l' « effet direct » des radiations, elle laisse évidemment peu d'espoir d'opposer un moyen quelconque de protection à la dislocation matérielle de l'édifice moléculaire qui est le siège de l'ionisation.

Cependant, on reconnaît aujourd'hui que ce n'est pas là la seule façon dont les radiations peuvent agir du point de vue biologique et qu'il existe également un :

b) Effet « indirect » des radiations (théorie chimique).

Une ionisation dans une partie quelconque de la cellule, en dehors de la « cible » considérée ci-dessus, peut entraîner, à distance, l'altération d'un organite vital. Cette hypothèse a été suggérée par les travaux de Fricke (63 à 67) qui, vers 1934, a entrepris d'étudier l'action des radiations sur l'eau et les solutions de composés organiques simples. Il a démontré notamment que l'irradiation de l'eau *en présence d'oxygène dissous* entraîne la formation assez abondante d'eau oxygénée et que, dans ces conditions, un substrat peut subir une action indirecte par l'intermédiaire de l'eau. La présence de 80 p. 100 d'eau dans le milieu cellulaire et celle d'oxygène dissous dans la plupart des organismes ont fait supposer que l'eau oxygénée pouvait intervenir au cours de la formation des radiolésions biologiques.

Cependant, d'abord la présence dans les tissus de catalase (enzyme radiorésistant in situ-Forssberg) et de peroxydases capables de détruire H_2O_2 et les peroxydes formés, ensuite la dissociation qui apparaît fréquemment entre les effets chimiques ou biologiques de l'irradiation d'une part, de l'eau oxygénée à concentration convenable d'autre part, réduisent la valeur de cette hypothèse. C'est ce qui a conduit Weiss (140) à considérer que H_2O_2 n'est pas l'agent oxydant essentiel. Ce rôle serait dévolu à des radicaux libres HO. provenant de l'eau. Il a montré qu'il est théoriquement possible, en se basant sur une action radicaux libres, de prévoir l'influence de la longueur d'onde des rayons X et de la nature des radiations employées, et même de donner une interprétation satisfaisante de la théorie de la cible (138, 139).

Il est possible de justifier expérimentalement le rôle de ces radicaux HO. en radiobiologie (44, 140) ; en présence d'un même substrat les radicaux HO. produits chimiquement (réaction de Fenton : $H_2O_2 + Fe^{++}$ (141)) ou radiologiquement ont une action identique.

Les radiochimistes ne sont d'ailleurs pas entièrement d'accord sur les modalités de formation de ces radicaux et parfois même sur leur nature. C'est ainsi que pour Alexander et Fox (2) l'action oxydante est imputable à des radicaux perhydroxyles HO_2.

Sans approfondir ces discussions, nous retiendrons surtout que les radiations ionisantes agissent au niveau de la cellule en y provoquant l'apparition « d'intermédiaires » qui sont des oxydants,

la présence d'oxygène dissous étant un facteur éminemment favorable à leur genèse. Il convient également de rappeler avec Loiseleur et Latarget (101) que l' « intensité des métabolismes et, par suite, l'intensité de la respiration, exagèrent simultanément la concentration en oxygène dissous et l'activité des systèmes oxydo-réducteurs. A ce double titre..., elles accroissent la radiosensibilité de la cellule ».

Cette théorie chimique de l'action des radiations ionisantes révèle des possibilités de protection par des produits chimiques pouvant intervenir :

— comme réducteurs, agissant alors en détournant vers eux les oxydations (réaction de « compétition ») = protection par compétition ;

— en diminuant la tension d'oxygène dans les tissus, ce qui limite la production de radicaux oxydants = protection par anoxie tissulaire ;

— en ralentissant le métabolisme cellulaire, ce qui réduit à la fois la tension d'oxygène tissulaire et la radiosensibilité cellulaire = protection par diminution du métabolisme.

2) *Protection par compétition*

a) Réducteurs.

Etant donné un organite vital A, oxydable, il doit être théoriquement possible de le protéger en offrant aux radicaux oxydants un autre accepteur B pouvant diminuer par compétition l'effet intéressant A. L'expérimentation avec de tels produits B a d'abord été conduite au moyen de solutions d'enzymes irradiées. Dale (45) a étudié l'effet protecteur de toute une série de corps vis-à-vis d'une solution diluée de carboxypeptidase. Il a constaté que la quantité de rayons X nécessaire pour obtenir un certain pourcentage de dénaturation de l'enzyme est d'autant plus grande qu'il y a davantage d'agent protecteur en présence ; dans ce cas particulier, se sont montrés efficaces le nitrite de sodium, le fructose et les acides ribo et désoxyribonucléiques, ce qui démontre la grande radiosensibilité de ces dernières substances.

Forssberg (62) a étudié également l'action de produits non saturés, comme les acides maléique et fumarique qui ont une certaine action protectrice vis-à-vis de la catalase à des concentrations voisines de 0,1 M. Des acides saturés (malonique et succinique) sont inactifs.

Sur l'animal, l'action favorable du glucose a été mise en évidence par Loiseleur et Baclesse (100) : un lapin rendu hyperglycémique par injection de glucose (10 à 20 g.) est beaucoup moins

sensible aux rayons X qu'un témoin ; les radioépidermites sont diminuées et on observe un retard constant de l'épilation qui n'est plus alors définitive. Dans le même mémoire les auteurs soulignent l'inactivité d'autres réducteurs, comme la lactoflavine ou l'acide ascorbique (0,1 à 2 g.).

Une certaine activité de l'acide pyruvique sur un système diastasique isolé (Forssberg, 62) a été retrouvée plus récemment sur animal (13, 133).

Mais il résulte des travaux de Barron (19, 20) que les édifices cellulaires à groupements sulfhydryles SH (protéines et surtout nombreux systèmes enzymatiques) sont parmi les plus sensibles aux phénomènes d'oxydation par suite de leur facile transformation en disulfures R-S-S-R. C'est pourquoi les recherches se sont rapidement orientées vers des réducteurs comportant eux-mêmes des groupements SH.

D'après Forssberg, des bactéries propioniques sont protégées de manière appréciable de l'irradiation lorsque celle-ci est effectuée en présence de cystéine ou d'acide thioglycolique. Le même auteur prévient également l'action des rayons X sur les follicules pileux du cobaye en irradiant une plage cutanée immédiatement après l'injection d'une solution de cystéine.

La mise en évidence de l'action protectrice de cet acide aminé soufré, attribuable à son groupement SH, revient incontestablement à Patt et ses collaborateurs (115, 116, 117, 119, 128, 129). La réduction sensible de la mortalité chez des souris et des rats irradiés immédiatement après injection de cystéine qu'ils ont observée, a été confirmée par Bacq (6). Par injection intradermique, il est même possible de protéger l'épiderme humain contre les rayons X (126).

Le glutathion, qui comporte un reste de cystéine dans sa molécule, entraîne lui aussi une diminution de mortalité chez des rats ou des souris irradiés (39, 40, 116, 117) lorsqu'il est administré immédiatement avant irradiation.

Outre les considérations théoriques, de nombreux faits viennent appuyer l'opinion de Patt (119) qui attribue l'effet protecteur de ces corps à la présence de leur groupement SH : en premier lieu, l'inactivité totale de la cystine, forme oxydée de la cystéine ; en second lieu, la diminution du taux de glutathion sanguin, et parfois hépatique, après exposition de l'animal aux rayons X (121) (bien que contredite par Fischer), et la sensibilisation des animaux à l'effet des rayons après adrénalectomie préalable (opération qui entraîne une diminution du glutathion tissulaire) (39) ; enfin, la possibilité de réactiver, *in vitro*, un enzyme sulfhydrylé, la succinoxydase, inactivée par irradiation, en le traitant par une solution

de glutathion (Barron, 19, 20) qui réduit les ponts disulfures -S-S-. Cette réactivation *in vitro* des enzymes irradiés n'est d'ailleurs pas générale ; elle n'est pas possible, par exemple, avec l'uréase. Il paraît bien, hélas, en aller de même *in vivo* où la lésion biochimique semble irréversible, comme le prouve l'inactivité totale de la cystéine administrée *après* irradiation. L'effet protecteur n'est observable que si les dérivés soufrés sont utilisés *avant* l'exposition aux radiations et même, *très peu* de temps avant. L'efficacité de ces composés serait donc liée à leur présence à un taux suffisant dans les tissus au moment de l'irradiation.

Pour Cronkite (38), le glutathion n'agirait pas tellement contre les effets de destruction proprement dite, mais ultérieurement, en facilitant la vitesse de régénération des organes hématopoïétiques.

En opposition avec ce qui précède, Perroy et Buchet (120) ont observé que, chez le lapin, la cystine et surtout la méthionine, bien que dépourvues de groupement SH, procurent une protection très nette contre les rayons X, à la fois cutanée et générale. Dans ces expériences, la préparation des animaux (ingestion de 2 grammes de produit par jour, pendant les 15 jours précédant l'irradiation), la quantité de rayonnement fractionnée en plusieurs séances ($\simeq$ 3.000 r au total en débutant par 150 r à la fois, les 3 dernières séances étant portées à 250 ou 500 r), sont de nature à faire invoquer un autre mécanisme que celui mettant en jeu des groupements réducteurs. Les auteurs eux-mêmes pensent aux propriétés hépatoprotectrice et antianémique de la méthionine.

D'autres dérivés soufrés ont été utilisés dans le même but : la thiourée (99, 105, 106), considérée sous forme d'isothiourée ($SH-C\begin{smallmatrix}NH\\ \diagdown\\ NH_2\end{smallmatrix}$) ($=$ SH potentiel), injectée à *forte dose* à des souris avant irradiation, augmente sensiblement le pourcentage de survivants. A son propos, Mole (105) pense également à un effet favorable sur la vitesse de régénération des organes hématopoïétiques.

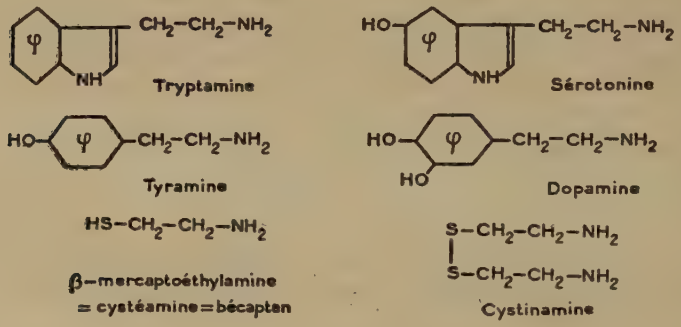
L'éthane dithiophosphonate de Na (106), certains dérivés du thiouracile (77), ont également fourni quelques résultats.

b) Amines.

Les acides aminés dépourvus de groupement SH présentent en général un faible pouvoir protecteur chez la souris, ce qui confirme les observations de Hollaender (82, 83) sur les micro-organismes ; mais les amines correspondantes sont presque toujours plus efficaces (13, 14).

Cette idée d'étudier les amines a été suggérée par les travaux de Colter et Quastel (36). Ceux-ci ont montré que beaucoup d'amines (benzédrine, éphédrine, tyramine, méthylamine, diméthylamine, éthanolamine et histamine) sont capables de protéger la choline-oxydase contre les effets inactivants des moutardes à l'azote, bien connues pour leurs propriétés radiomimétiques. La similitude d'action des radiomimétiques et des rayons X, maintenant bien admise (7), a donc conduit Bacq et ses collaborateurs à expérimenter les amines dans le cas des rayons X. C'est d'abord la moins toxique d'entre elles, la méthylamine, qui a été essayée (12). A la dose de 2 mgs injectée à des souris immédiatement avant l'irradiation par des doses léthales de rayons X, elle diminue notablement la mortalité. Elle est totalement inactive après irradiation.

D'autres amines, résultant de la décarboxylation d'acides aminés, sont très actives mais toxiques : tryptamine, sérotonine (hydroxy-5 tryptamine) (72), p. et m. tyramines, dopamine (13, 14).



Le produit de décarboxylation de la cystéine, qui associe les effets protecteurs des groupements amine et sulfhydryle, a été reconnu par Bacq comme présentant un grand intérêt (15, 16, 17). Il dénomme ce produit cystéamine ou β-mercaptoéthylamine (nom déposé = bécaptan, 1573 L). Il obtient, à la dose de 3 mg par souris de 20 g., 97 pour 100 de survie si le produit est injecté aussitôt avant l'irradiation (700 r), aucune si l'injection est faite après. Dans les mêmes conditions, le glutathion, à dose équimoléculaire, ne protège que 30 pour 100 des animaux. Pour que la mortalité des souris ayant reçu de la mercaptoéthylamine soit identique à celle des témoins, il faut 1.300 r au lieu de 700.

Le produit est peu toxique : on peut en injecter, sous forme de salicylate (seul sel non hygroscopique et stable à l'air actuelle-

ment connu), 200 à 400 mg à l'homme par voie intraveineuse 2 fois par jour, pendant des semaines, sans le moindre inconvénient.

Son dérivé d'oxydation, la cystinamine, est également actif mais inutilisable chez l'homme parce que, comme beaucoup de diamines, c'est, dans l'organisme, un libérateur d'histamine (97).

Malheureusement, la radioprotection assurée est brève car β-mercaptoéthylamine est rapidement métabolisée. Une heure après l'injection, l'effet protecteur a à peu près disparu.

L'action protectrice est très générale. Elle a été démontrée sur les réticulocytes du chien *in vitro* (107) et sur la racine de pois, aussi bien que chez le rat, la souris, le cobaye, les infusoires. Truhaut et Deysson ont montré que, chez la cellule végétale, la cystéamine s'oppose, mieux que le glutathion, aux effets toxiques d'un composé radiomimétrique, la β-β′-β″ trichloréthylamine (135, 136).

$$N\ (CH_2\text{-}CH_2\text{-}Cl)_3.$$

De plus, une seule injection intraveineuse de 200 mg (quelquefois 2 et rarement 3) est souvent suffisante pour guérir en 24 heures les principaux symptômes du mal des rayons (nausées, vomissements, diarrhées, etc...) observés chez des malades recevant de fortes doses de rayons X (78, 80) ; il est remarquable qu'une telle activité se manifeste par injection *après* irradiation, sans pour cela que la réponse de la tumeur soit modifiée.

L'intérêt suscité par la β-mercaptoéthylamine est accru par le fait qu'il s'agit d'une molécule qui n'est pas étrangère à l'organisme. En combinaison avec l'acide pantothénique elle forme la pantothéine, facteur de croissance appelé par les microbiologistes « Lactobacillus bulgaricus factor ». Ce dernier participe lui-même à la constitution du co-enzyme A dont les travaux récents de Lynen et Lipmann ont mis en relief l'importance biochimique : c'est lui qui, grâce à son groupement SH, assure, dans la chaîne des métabolismes intermédiaires, le transfert des radicaux acétyle.

L'action de la cystéamine, par suite de la présence du groupement SH, paraît justiciable du même mécanisme que celui invoqué par Cronkite, Brecher et Chapman pour le glutathion (38). Il en va de même, quoique moins visiblement, pour le groupement NH_2 ; les recherches d'Alexander et Fox (2, 3, 4) ont démontré la réalité d'un mécanisme de compétition entre protecteurs et organites à protéger vis-à-vis des radicaux libres oxydants. Le test choisi est ici le taux de dépolymérisation d'acides polyméthacryliques (PM $\simeq$ 2.000.000) en solution à 0,025 p. 100 par les rayons X en présence d'oxygène, mesuré par la diminution de la viscosité des

solutions. Les radioprotecteurs chimiques entravent l'action dépolymérisante des rayons et, en ce qui concerne particulièrement les amines, les résultats enregistrés sont superposables à ceux que fournit l'expérimentation sur animal. Le parallélisme est si étroit que Alexander (1) préconise cette méthode simple « au lieu des expériences laborieuses avec des animaux pour tester l'efficacité des agents protecteurs contre les rayons X ».

La réduction, *in vivo*, de la cystinamine en cystéamine (16), ou *in vitro*, en quelques minutes par la cystéine (8) permet de préciser un peu plus avant le rôle principal des substances sulfhydrylées intracellulaires, qui serait de maintenir le co-enzyme A à l'état réduit.

Mais cela ne suffit pas à justifier complètement l'action de la cystéamine, ni surtout son efficacité lorsqu'elle est utilisée *a posteriori* contre le mal des rayons.

L'étude de son métabolisme ne fait qu'accentuer cette opinion. Si, après injection, 1/3 du produit est éliminé par le rein, il « apparaît dans le plasma du lapin et dans l'urine de l'homme et du chien de fortes quantités d'acide ascorbique et d'autres substances non identifiées fortement réductrices mais ne portant pas de groupe thiol » (16). Simultanément, 4 heures après injection de 100 mg par kg de cystéamine à des rats, le taux d'acide ascorbique des surrénales tombe au tiers de la normale. Cette modification particulièrement intense de la répartition de l'acide ascorbique dans l'organisme semble se faire au bénéfice du foie ; chez la souris traitée par la β-mercaptoéthylamine la teneur de cet organe en acide ascorbique s'accroît de 50 p. 100 (61).

Le rôle du foie dans les effets « retardés » de l'irradiation est bien illustré par d'autres observations : l'application quotidienne de petites doses de rayons X à des rats (25 à 50 r) entraîne la mort avec dégénérescence graisseuse du tissu hépatique vers 2.500 à 3.000 r (32). La cystéamine administrée à des rats après irradiation, se révèle efficace si le foie, à l'exclusion de toute autre partie du corps, a été protégé par une lame de plomb (104). Ceci rejoint les remarques qui ont été formulées quant à l'action de la méthionine. Nous avons quelque peu insisté sur cet exemple de la cystéamine pour ne pas perdre de vue qu'un produit radioprotecteur n'agit pas d'une manière univoque et que son étude ouvre bien souvent des horizons inattendus.

3) *Protection par « anoxie » tissulaire*

Le choix des radioprotecteurs que nous venons de passer en revue a répondu, tout au moins à l'origine, au but suivant : épar-

gner les constituants essentiels de la cellule en détournant sur d'autres substances les processus d'oxydation déclenchés par l'irradiation. Une autre idée directrice pour la recherche de radioprotecteurs est, non plus « d'utiliser ces oxydations au mieux des intérêts cellulaires » mais de la minimiser au maximum. Or, nous avons déjà dit que la formation des « radicaux libres oxydants » était favorisée par la présence d'oxygène dissous. Théoriquement, une irradiation doit être d'autant moins destructrice que la tension d'oxygène tissulaire est plus faible.

Cette hypothèse, relativement ancienne, a été vérifiée avec des procédés mécaniques : dans une certaine limite, la résistance aux rayons X est augmentée si le sang apporte moins d'oxygène aux tissus, ce qui a été obtenu par compression (125) ou ligature (84) des vaisseaux, par irradiation de l'animal en atmosphère privée d'oxygène (88). De tels procédés étant d'application difficile, on a recherché des produits chimiques capables de provoquer ce même état d'anoxie ou mieux d'hypoxie au niveau des tissus. Deux catégories de substances peuvent permettre d'y atteindre : des réducteurs, des méthémoglobinisants.

a) Réducteurs.

Nous avons déjà considéré l'emploi de tels corps capables d'agir en consommant les *oxydants* formés au cours de l'irradiation. Ceux que nous allons examiner maintenant sont destinés à consommer l'*oxygène* présent dans les tissus. La nuance est, évidemment, assez subtile et répond peut-être plus à une idée de recherche qu'à une véritable différence dans le mode d'action. De fait, il n'est pas toujours commode de déterminer exactement si le promoteur d'un réducteur donné l'utilise comme consommateur de radicaux oxydants ou d'oxygène.

Pourtant, dans un travail récent, Lacassagne et collaborateurs (89) cherchent bien à « provoquer l'hypoxie en injectant des molécules organiques possédant une grande affinité pour l'oxygène ». Pour cela « leur attention a été attirée vers les dérivés phénoliques, en particulier ceux du pyrogallol, dont on connaît la grande affinité vis-à-vis de l'oxygène ».

L'idée directrice est très précise et oriente, en outre, vers des « molécules organiques... dont le métabolisme serait assez lent pour que la préservation conférée à l'animal soit plus durable que celle obtenue jusqu'à présent au moyen de substances de faible PM... ».

Les essais décrits dans le mémoire établissent que les cétones à longue chaîne latérale dérivées du pyrogallol (acyl-4 pyrogallols) « exercent chez la souris une activité préservatrice durable vis-à-

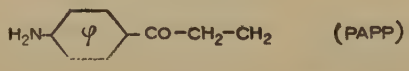
vis de doses léthales de rayons X (700 r), à condition d'utiliser des solutions (huileuses) fraîchement préparées et maintenues à l'abri de l'air ». Les doses injectées correspondent à 3 mg, 4 de pyrogallol et l'irradiation, *une heure après* administration de III, n'entraîne qu'une mortalité n'atteignant pas 60 p. 100 en 30 jours. Le pyrogallol lui-même est inactif. Les auteurs pensent « arriver, par la mise en jeu de cétones analogues, mais de PM encore plus élevé (et par conséquent de métabolisme encore plus ralenti) à réaliser des préservations de longue durée ».

Il n'est pas fait mention de la toxicité propre de telles molécules.

C'est à une action similaire qu'est attribuée l'efficacité de substances comme l'adrénaline (ce qui se conçoit) et d'une hormone hypophysaire, hypertensive, la pitressine (ce qui est moins évident) (71).

b) Méthémoglobinisants.

L'oxygène est transporté jusqu'aux tissus par l'hémoglobine du sang. La transformation partielle de celle-ci en méthémoglobine, qui ne peut plus jouer le rôle de vecteur d'oxygène, entraîne une hypoxie au niveau des tissus qui deviennent ainsi plus résistants aux radiations ionisantes. C'est ce qui a conduit Storer et Coon (132) à utiliser la paraaminopropiophénone :



(PAPP)

qui produit une méthémoglobinémie assez longue, maximum 30 minutes après injection, pour protéger des rats et des souris contre des doses léthales de rayons X.

Les résultats obtenus suivant les doses injectées s'accordent fort bien avec l'hypothèse de départ :

PAPP injectée (mg/kg)	20	30	40	50	(DL 50 = 65 mg/kg)
Méthémoglobinémie p. 100 après 30 minutes	55	59	65	75	
Taux de survie 30 jours après irradiation (800 r)	45	50	60	72,5	

Cependant, les auteurs soupçonnent un autre mécanisme d'action car l'emploi d'un autre méthémoglobinisant, le nitrite de sodium (100 mg/kg 10 minutes avant irradiation) n'entraîne aucune protection bien que produisant une méthémoglobinémie de

52 p. 100. Par contre, d'autres expérimentateurs (34) ont observé une diminution de mortalité chez des souris recevant une dose unique de rayons X (600 ou 750 r) 1/2 heure après injection de ce même corps (1,25 ou 2,5 mg/souris) ; ils estiment d'ailleurs que le nitrite de sodium « fonctionne comme accélérateur de décomposition du complexe catalase/H_2O_2 ».

L'action favorable de la PAPP a été confirmée par Gray et collaborateurs (72) qui pensent également que la sérotonine agit de façon analogue (anoxie temporaire des tissus).

4) *Protection par réduction du métabolisme cellulaire*

La diminution de l'intensité du métabolisme cellulaire tend à réduire la radiosensibilité de la cellule (101). Les substances capables de la provoquer peuvent avoir quelque chance d'exercer une radioprotection. Il semble bien que c'est sur un tel raisonnement que repose l'emploi des cyanures, du malonitrile, du nitrure de sodium (11, 27) et aussi les tentatives effectuées avec les médicaments antithyroïdiens.

a) Cyanures.

Bacq et Hervé ont mis en évidence l'action protectrice des cyanures (9, 10). Une injection de 0,1 mg de cyanure de sodium à des souris immédiatement avant irradiation (700 r) réduit la mortalité de 100 à 20 ou 30 p. 100. Faite immédiatement après l'exposition aux rayons X, elle retarde de 4 jours la mortalité de 100 p. 100 ; 15 minutes après, elle est inefficace.

L'action protectrice ne se manifeste qu'aux doses limites de rayons X entraînant une léthalité de 100 p. 100 chez les témoins (ici 700 r) ; aux doses plus élevées (1.200-1.800 r) elle est inexistante (24).

Les auteurs se sont demandé si le cyanure agissait directement ou par ses produits de détoxication dans l'organisme, cyanate et thiocyanate (9) ; tous deux sont absolument inactifs et même le second (0,2 à 1 mg) augmente la mortalité des souris lorsque l'on utilise des doses de rayons X ne tuant que 10 à 40 p. 100 des témoins. La protection est donc le fait du cyanure lui-même, encore que son mécanisme d'action demeure assez obscur. Divers travaux de l'école belge, sur lesquels nous reviendrons ultérieurement, semblent montrer qu'il ne s'exerce pas tant vis-à-vis des radiolésions locales qu'en intervenant dans un effet beaucoup plus général de l'irradiation (phénomène de choc). Mais ceci ne fait que déplacer le problème et Hervé lui-même conclue (58) : « La responsabilité qui échoit au cyanure dans ce phénomène de protection reste encore à

élucider. On ne peut s'empêcher de rapprocher ces effets de l'action inhibitrice du NaCN vis-à-vis des systèmes enzymatiques. Cette interprétation peut trouver une interprétation dans les travaux récents de Hervé et Bacq (79) qui ont signalé que le nitrure de sodium (NaN_3), dont les propriétés enzymatiques sont voisines de celles du cyanure, protégeait également les souris soumises à des doses léthales de radiations ionisantes ».

b) Médicaments antithyroïdiens.

Haley, Mann et Dowdy (75) ont constaté que des rats hyperthyroïdiens étaient beaucoup plus susceptibles aux rayons X que des rats normaux ou hypothyroïdiens (par opération chirurgicale). Dès lors, les effets protecteurs mis en évidence pour la thiourée sont-ils dus à sa nature même de dérivé sulfhydrylé (cf. A-I-a) ou à ses propriétés pharmacologiques d'antithyroïdien, amenant en somme une réduction de tous les métabolismes de l'organisme ?

La réponse à cette question est donnée par les mêmes auteurs (77). Lorsque les produits comme la thiourée, le thiouracile, le méthyl ou le propyl-thio-uracile, sont administrés à des rats de façon à n'agir que comme antithyroïdiens (0,1 p. 100 dans l'eau, 28 à 54 jours avant l'irradiation), ils n'exercent aucune action radioprotectrice. En d'autres termes, un état d'hypothyroïdisme, produit chirurgicalement ou médicalement, même s'il est définitif, ne protège pas les animaux des effets léthaux des rayons X (76). Le but n'est atteint que si les corps en question sont injectés à dose massive (d'ailleurs voisine de la dose toxique) immédiatement avant l'irradiation ; c'est alors en tant que porteurs d'un groupement SH (réel ou « potentiel ») qu'ils interviennent.

Parallèlement, il est établi que la thyroxine (0,1 mg/animal-/jour) ne développe aucune action protectrice.

B. — RADIOPROTECTEURS « MÉDICAUX »

Des considérations d'ordre théorique ont ainsi amené la découverte d'un certain nombre de substances radioprotectrices que nous venons d'examiner. Au cours de leur expérimentation sur animal, s'est dégagée la notion d'un mécanisme d'action plus complexe n'intéressant pas uniquement ce qui se passe au niveau de la cellule, mais aussi des manifestations beaucoup plus générales. Il n'est donc pas surprenant que l'étude du syndrome général de l'irradiation ait conduit à l'utilisation d'autres radioprotecteurs intéressants.

1) *Effet général de l'irradiation.*

Ce sont ici des observations d'ordre plutôt médical qui ont guidé la recherche et que nous rappellerons brièvement.

Le syndrome général de l'irradiation se traduit par :

1°) des manifestations précoces rappelant celle du « choc » : prostration, céphalées, insomnie, nausées, vomissements ;

2°) des phénomènes un peu plus tardifs qui résultent de la destruction de certains tissus particulièrement sensibles :

a) sang et tissus sangui-formateurs = chute rapide des globules blancs, anémie progressive, n'apparaissant que lorsque les hématies « en service » au moment de l'irradiation, et qui sont relativement radiorésistantes, arrivent à extinction et ne sont plus remplacées par suite de la dégénérescence des organes hématopoïétiques ;

b) muqueuse intestinale qui est le siège d'ulcérations ouvrant la porte à des infections secondaires qui se développent d'autant mieux que l'organisme voit simultanément ses facultés de défense très diminuées à la suite de l'irradiation ;

c) bulbes pileux, ce qui entraîne l'épilation dans un délai de l'ordre de trois semaines ;

d) organes génitaux.

3°) Un état hémorragique accentué (pétéchies, purpura, selles sanglantes) se manifestant vers le 5e jour, et d'autant plus marqué que l'irradiation a été plus sévère. Il est attribuable à plusieurs causes :

a) diminution du nombre des plaquettes sanguines ;

b) présence dans le sang périphérique d'un anticoagulant du type héparine ;

c) augmentation de la perméabilité capillaire.

Ce sont les essais de traitement médical de l'un ou l'autre de ces symptômes, considéré comme particulièrement grave pour l'individu, qui ont conduit aux résultats que nous allons exposer.

2) *Protection par les dérivés flavoniques.*

La tendance hémorragique des irradiés, éminemment spectaculaire, a suscité de nombreux travaux.

C'est Griffith (73, 74) qui, le premier, paraît avoir signalé que chez le rat, l'exposition aux rayons X diminue la résistance capillaire et que cet effet pouvait être pallié par emploi de la rutine, connue pour ses propriétés vitaminiques P.

Un tel traitement entraîne une diminution de la mortalité des animaux irradiés. A partir de cette base, de nombreux dérivés apparentés à la rutine, ou des matériaux en renfermant, ont été inventoriés dans ce sens avec des fortunes diverses.

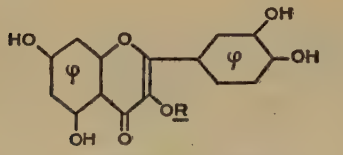
Des résultats favorables ont été obtenus :

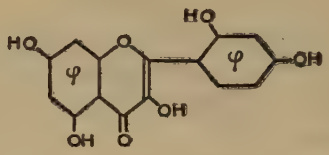
— chez le chien, par Reckers et Field (59, 60, 122) par administration continuelle, avant et après irradiation, de rutine, hespéridine, d-catéchol, morin, ériodictyol, flavonate de calcium ; la quercétine et l'acide ascorbique sont séparément sans effet alors que leur mélange est nettement protecteur ;

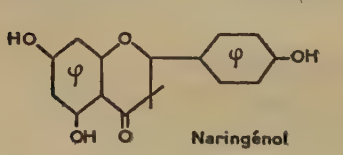
— chez le cobaye avec le flavonate de calcium (33) ;

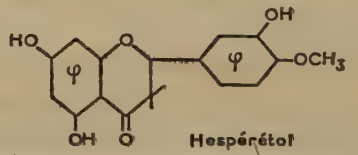
— chez le rat, par Sokoloff (5, 130) utilisant en injections sous-cutanées quotidiennes une préparation vitaminique P (CVP) extraite de citrons, semblable à la « citrine » originale de Szent-Gyorgyi, et consistant en un mélange d'hespéridine-chalcone, d'hespéridine-glucoside, d'ériodictine et d'une substance analogue à la quercitrine ;

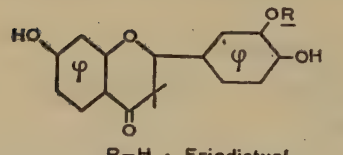
— chez le lapin et la souris, par Paris (110), qui précise que les produits étudiés (rutoside, naringoside, quercétol-sulfonate, hespéridine-méthylchalcone) n'agissent qu'à titre préventif et non curatif.

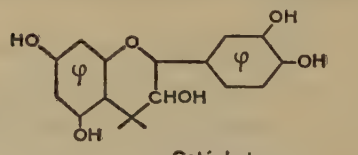












Parallèlement, toute une série de travaux aboutissent à une conclusion absolument opposée. Aucune activité n'est enregistrée avec :

— la rutine chez la souris (42, 86) ou le rat (87, 118) ;

— la rutine ou l'hespéridine chez de jeunes poulets (131) ;

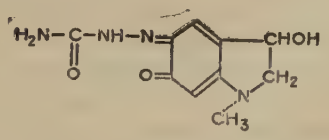
— le CVP chez la souris (41) ;

— de nombreux dérivés flavoniques administrés par différentes voies chez la souris, le rat, le cobaye (46).

La confrontation de ces résultats contradictoires fait hésiter pour conclure quant à l'activité des dérivés flavoniques au point de vue radioprotection. A vrai dire, leur emploi, quelque peu inconstant, est assez délicat (109). Il s'agit de corps généralement peu solubles dont la voie d'administration, qui conditionne leur absorption réelle, doit être bien précisée, ce qui n'est pas toujours le cas. Ils doivent être administrés longtemps et continuement avant l'irradiation. De plus, si leur action sur la perméabilité capillaire est bien établie, il n'est pas sûr que leurs propriétés radioprotectrices en soit une conséquence ; ce sont des molécules polyphénoliques, donc réductrices, et c'est peut-être dans ce fait qu'il faut rechercher la source d'une partie au moins de leur activité. Et si l'on ne perd pas de vue la difficulté d'obtention, à l'état pur, de ceux d'entre ces produits qui sont les plus riches en groupements OH (et qui paraissent les plus intéressants (109)), il n'est pas douteux que la *qualité* des substances utilisées peut expliquer une partie des divergences relevées dans la bibliographie.

Enfin, au cours de ses études sur les dérivés flavoniques, Paris (110) a mis en lumière l'influence du régime alimentaire sur la radiorésistance des souris. Certains éléments l'augmentent (chou rouge, betterave rouge, salade, protides comme la caséine ou le gluten) alors que d'autres la diminuent (betterave fourragère, navet, carotte, chou vert, épinards, glucides à l'exception du glucose). Des faits analogues sont signalés par Duplan (50), Mme Loureau et Lartigue (102). D'autres facteurs alimentaires exercent une action bénéfique lorsqu'ils sont administrés avant irradiation (certains jus de fruits : cassis, orange et surtout groseille (111) et sont même avantageux après.

Dans le même but de traiter la tendance hémorragique des animaux irradiés, certains auteurs se sont tournés vers la médication coagulante. Hervé et Lecomte (81) ont réussi, avec la monosemicarbazone de l'adrénochrome :



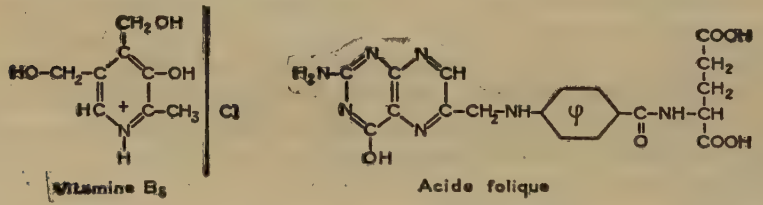
à réduire fortement et même empêcher le purpura provoqué chez la souris par une irradiation totale. La mortalité n'est cependant pas affectée.

Pour lutter contre l'hypocoagulabilité du sang, attribuable pour une part à la présence dans le sang périphérique d'une substance héparinoïde, le sulfate de protamine et le bleu de toluidine, antagonistes de l'héparine *in vivo* ont été utilisés. Les hémorragies sont bien réduites mais la mort des animaux irradiés n'est que légèrement retardée (in 103). Il n'y a pas radioprotection à proprement parler.

3) *Produits favorisant l'hématopoïèse.*

On pense généralement que la reprise de l'hématopoïèse est l'un des facteurs-clés qui conditionnent la récupération de l'organisme après irradiation. Même s'il ne peut, à lui seul, assurer la survie des animaux exposés au rayonnement (37), il ne paraît pas douteux que les substances qui le favorisent puissent jouer un rôle important dans l'établissement de la radiorésistance de l'organisme.

L'emploi de la pyridoxine (vitamine B_6 (68, 123) active contre diverses formes d'anémies, préconisée dans le traitement du « mal des rayons » et dont l'un des rôles paraît être la stimulation de la synthèse de l'hémoglobine) et de l'acide folique (68) (considéré jusqu'à la découverte des vitamines B_{12} comme le médicament spécifique de l'anémie pernicieuse) illustre ette opinion.



Le temps de survie chez 50 p. 100 des souris recevant 350 r de rayons X est doublé par une série d'une vingtaine d'injections quotidiennes de 15 μg d'acide folique, le traitement débutant 7 jours avant l'exposition ; il est multiplié par 7 par l'administration journalière, dans les mêmes conditions, de 50 μg de pyridoxine.

Par contre, l'échec de la vitamine B_{12} chez le rat (30), son action préventive à peine marquée chez le lapin (31), sont assez surprenants, surtout si on les compare aux résultats favorables enregistrés avec le chlorure de cobalt (Cl_2Co, 6 H_2O) (113). Si l'on fait ingérer à des souris ce dernier (imprégnant leur nourriture) pendant une période commençant 5 ou 8 jours avant l'irradiation (720 r), et se prolongeant 15 jours après, la léthalité n'est plus que 40 p. 100 de celle des témoins (5 jours avant : 30 p. 100 au lieu de 80 p. 100 - 8 jours avant : 40 p. 100 au lieu de 100 p. 100).

Tout ceci est fort intéressant, étant données la simplicité du mode d'administration et surtout la faible toxicité du cobalt, qui ne serait pas supérieure à celle du fer (98).

Si l'action stimulante du cobalt sur l'hématopoïèse (108) est bien à l'origine des recherches que nous relatons, elle ne suffit pas à justifier son efficacité comme radioprotecteur. Les promoteurs de son utilisation envisagent la mise en œuvre de deux autres processus. Selon Barron (18) et Orten (108), il intervient également au cours de la respiration cellulaire en produisant une anoxie (également 112).

Enfin, d'après Burk (28), il peut bloquer les groupements SH, et peut-être d'autres, nécessaires à une activité métabolique intense. Et les auteurs de conclure : « Il reste à trouver lequel de ces mécanismes est décisif dans les effets protecteurs observés. Ce n'est peut-être pas un seul d'entre eux, mais tous trois qui agissent corrélativement ». Quoiqu'il en soit, c'est là l'exemple frappant d'un produit retenu au départ pour combattre un symptôme « médical » (arrêt de l'hématopoïèse) et dont l'action peut être rattachée aux considérations théoriques du paragraphe précédent.

4) *Antibiotiques.*

De tous ceux essayés, c'est l'auréomycine qui paraît le plus effectif pour prolonger la survie des animaux irradiés. Nous ne la mentionnons d'ailleurs que pour mémoire car on ne peut parler véritablement d'action radioprotectrice. Elle intervient secondairement pour lutter contre les affections surajoutées qui se développent à la suite des ulcérations intestinales consécutives à l'irradiation. Elle n'a donc que la valeur d'un médicament adjuvant pour le traitement des irradiés.

5) *Produits « anti-choc » et hormones.*

Au cours de l'étude histologique des organes prélevés sur des souris irradiées témoins et des souris irradiées après traitement au cyanure de sodium, Betz (21, 23) n'a pas observé de différences qualitatives ou quantitatives dans les radiolésions relevées sur les tissus les plus radiosensibles (thymus, ganglions lymphatiques, intestin grêle, testicules) provenant de l'un ou l'autre lot d'animaux. Par contre, des divergences importantes apparaissent au niveau des surrénales et du foie : chez les témoins, on note une chute considérable des lipides cortico-surrénaliens, surtout marquée vers le 6^{e} ou 7^{e} jour, en même temps qu'une surcharge graisseuse progressive du tissu hépatique ; chez les souris préalablement traitées au cyanure, ces deux modifications sont infiniment plus atténuées.

Les seules différences anatomo-pathologiques visibles entre les deux lots d'animaux sont donc celles qui sont classiquement considérées comme en rapport avec un « syndrome d'alarme ». Si l'on se rappelle, en outre, que le tableau clinique du « mal des rayons » et des manifestations les plus précoces observées après irradiation, s'apparente étroitement à celui d'un choc, il n'est pas illogique de penser que la mort des animaux irradiés peut être attribuée davantage à un phénomène de choc qu'aux lésions cellulaires elles-mêmes.

Le concept du « syndrome d'adaptation » faisant suite à un stress spécifique ou aspécifique, défini par les travaux de Selye, peut s'appliquer à la pathogénie de l'irradiation. Divers travaux tendent effectivement à prouver que cette dernière peut jouer le rôle de stress (49, 51, 52, 53, 94, 95, 96, 127).

Mais quel est alors le facteur qui déclenche la sécrétion d'hormones hypophysaires ? Pour répondre à cette question, on revient actuellement à « l'hypothèse ancienne du poison diffusible », libéré par réaction photochimique dans les milieux biologiques, et qui fut longtemps délaissée. « L'existence de ces rœntgentoxines (dans un sens très large) semble avoir été mise en évidence par des expériences de parabiose » (142, 143, 144, 137). S'agit-il de produits de désintégration protéique provenant des foyers irradiés ? La présence de fractions protéiques anormales dans le sang (Loiseleur), certaines modifications de l'élimination urinaire (69) (augmentation de l'azote, du phosphore et du soufre), chez des sujets exposés au rayonnement X peuvent le laisser supposer.

Une intervention possible de l'histamine (ou des substances histaminoïdes) a été envisagée (48, 55). Ceci explique l'action salutaire des anti-histaminiques, tels le phénergan ou le néoantergan, surtout utilisés dans la thérapeutique du mal des rayons (48, 124).

De ce qui précède, il faut surtout retenir le rôle des surrénales dans la résistance générale de l'organisme à l'action des radiations. Des produits qui provoquent une hyper-activité corticosurrénalienne doivent donc le préparer à mieux la supporter.

Il en va bien ainsi lorsqu'on a recours aux injections préalables et répétées d'ACTH (22). Moins directement, le salicylate de sodium, qui détermine chez le rat toutes les manifestations d'une hypersécrétion surrénalienne (25) à la dose de 500 mg répartis en 12 injections intrapéritonéales journalières (600 mg sont toxiques sans meilleur résultat), protège nettement des souris contre une dose léthale de rayons X (26). Il est à noter que le salicylate ou l'ACTH, injectés après l'irradiation, s'avèrent extrêmement nocifs et hâtent la mort des animaux en accentuant la déplétion du cortex

surrénalien ; des injections intramusculaires quotidiennes de cortisone (0,25 mg) pendant les 14 jours suivant l'irradiation augmentent également la mortalité des souris traitées (57).

La désoxycorticostérone peut, elle aussi, exercer un effet protecteur chez la souris (52, 70), non retrouvé chez le rat (92). Le benzoate d'œstradiol, injecté préventivement à des souris, augmente le nombre de survivants (70, 134). Le stilbœstrol ne le fait que chez les mâles (70). Le propionate de testostérone est sans grand intérêt (54, 70).

Pour terminer ce paragraphe, citons encore l'atténuation de la radiosensibilité du rat et du cobaye par l'hormone de croissance antéhypophysaire (90), ou même du sérum de cheval (70) ; mais ceci nous éloigne des produits chimiques bien définis.

C. — RADIOPROTECTEURS DIVERS

Nous réunissons sous cette rubrique quelques corps étudiés au point de vue radioprotection pour lesquels les raisons qui ont motivé leur choix sont peu apparentes.

Des ions Ba^{++} et Li^{+} injectés à doses non toxiques à des animaux recevant une dose mortelle de rayons X paraissent hâter leur mort ; les ions Hg^{++} semblent la retarder (91). Le chlorure de sodium (0,3 ml de sol. à 9 p. 1.000/souris) réduit la mortalité quand il est injecté quotidiennement pendant 6 jours avant les rayons X, alors qu'il l'augmente légèrement si les injections durent 14 jours (56).

Une certaine action préventive de l'éthanol a été signalée. Administré oralement (sol. à 10 p. 100) à des souris immédiatement avant irradiation (700 r), il diminue la léthalité (63 p. 100 au lieu de 100 p. 100) et allonge le temps de survie. Il est inefficace *a posteriori* (114). Une injection intra-péritonale unique conduit à des résultats analogues ; à 750 r, le degré de protection est une fonction linéaire de la quantité d'alcool injectée (1,25, 2,5 ou 3,75 ml d'une sol. à 25 p. 100/100 g souris) ; pour la dose de 3,75 ml, la DL50 de 620 r pour les témoins est portée à 814 r. Des doses équivalentes ne protègent pas du tout les rats (35). Faut-il relier ceci au fait que les individus en état d'imprégnation éthylique sont beaucoup moins faciles à choquer (médicalement parlant) que ceux à jeun ?

Il est intéressant de rapprocher de ce qui précède l'augmentation du nombre de survivants dans les suspensions d'Escherichia coli B/2 irradiées en présence d'alcool éthylique, et aussi d'alcools

de faible PM, de glycols, de composés sulfhydrylés, de BAL (dimercaptopropanol : CH_2OH-CHSH -CH_2SH) ou d'hydrosulfite de sodium (29).

Quelques alcaloïdes présentent un certain intérêt. L'atropine (93) à très faibles doses quotidiennes (0,1 ml d'une sol. $0{,}45.10^{-3}$ M = 0,013 mg) accroît le taux de survivants chez les souris irradiées ; pour les fortes quantités de rayonnement (1.152 r) il y a allongement du temps moyen de survie (12 jours au lieu de 5). Le sulfate de morphine, injecté à des souris 30 minutes avant l'exposition aux rayons X porte la DL50 de 609 à 830 r (85).

Enfin, mentionnons, pour terminer l'α-tocophérol (= vitamine E) dont 1 mg injecté à des souris 24 ou 40 heures avant une irradiation *ménagée* réduit la léthalité de 60 p. 100 (témoins) à 30 p. 100 (9). Est-ce en raison de sa fonction générale qui est de freiner les oxydations dans l'organisme, de la stimulation qu'elle paraît exercer sur la production des hormones antéhypophysaires ou de sa structure chimique qui la rapproche de la vitamine K antihémorragique ? Il est probable que, comme pour tous les radioprotecteurs préconisés à ce jour, il faille envisager une action polyvalente extrêmement complexe, pouvant s'opposer en partie aux multiples perturbations déclenchées dans l'organisme par les radiations ionisantes.

D. — CONCLUSION

De la longue revue à laquelle nous venons de procéder, il résulte que d'assez nombreux produits chimiques sont capables de prévenir, dans une certaine mesure, la nocivité vis-à-vis de l'organisme des radiations ionisantes. Mais il s'agit presque toujours de résultats obtenus sur des animaux de laboratoire (principalement des souris). Sont-ils transposables à l'homme et dans quelle mesure sont-ils utilisables pour sa protection ?

La réponse que l'on peut faire à la première partie de cette question est rassurante : au point de vue radiosensibilité, il est établi que l'homme se place entre la souris et la chèvre.

En ce qui concerne la seconde, les conclusions sont beaucoup moins optimistes car :

1°) beaucoup des substances proposées sont toxiques et n'agissent qu'à doses élevées, donc dangereuses (thiourée, cyanure, PAPP, nitrite de sodium...) ;

2°) nombreuses sont celles qu'il est nécessaire d'administrer très peu de temps avant l'irradiation, la protection conférée s'atténuant rapidement (en particulier cystéamine). Une infime minorité

seulement est utilisable, d'ailleurs dans une faible mesure, dans un but curatif (dérivés flavoniques, par exemple) ;

3°) relativement peu sont actives par voie buccale, qui est la seule vraiment pratique pour le traitement de toute une population ;

4°) enfin, et ce qui est plus grave, l'effet n'est sensible qu'au voisinage des doses léthales ou subléthales de rayonnement (pour l'homme : DL50 = 400 r, DL100 = 600 r).

Compte tenu de ces restrictions, l'intérêt ce concentre rapidement autour d'un très petit nombre d'entre elles : cystéine, peut-être méthionine, cystéamine, dérivés flavoniques, chlorure de cobalt.

Dans le domaine de la radiothérapie, fort important sans aucun doute, la cystéine et surtout la cystéamine demeurent précieuses, bien que relativement coûteuses, d'administration délicate (injection), malgré leur action fugace.

Mais le problème majeur, par son ampleur même, reste celui de la protection contre les effets des armes atomiques. Il faut alors s'adresser à des produits :

1°) pouvant assurer une radiorésistance étalée sur une longue période (un bombardement atomique ne pourrait très probablement pas être annoncé par un signal d'alerte), donc pratiquement atoxiques pour pouvoir être introduits dans l'organisme de façon continue ;

2°) d'administration facile, pratiquement par ingestion, afin que chacun puisse se traiter individuellement ;

3°) d'un prix assez modique étant donnée l'application à de larges groupements humains.

Les dérivés flavoniques, malgré leur action quelque peu inconstante, et surtout le chlorure de cobalt (pratiquement dépourvu de toxicité, actif per os, relativement pas cher), encore que l'on manque de recul pour le juger définitivement, satisfont à peu près seuls à de tels impératifs.

Une attention particulière doit en outre être accordée au facteur alimentaire ; un régime bien conçu (protéines, jus de fruits, peu de glucides) peut diminuer dans de notables proportions la radiosensibilité.

Ces quelques données, si pauvrement rassurantes qu'elles soient, le sont peut-être encore trop. Tout ce qui a été dit n'est pas valable dans le cas d'une irradiation « interne », résultant d'inhalation, ingestion, absorption par plaies... de produits radioactifs, pas plus que dans celui d'une exposition à un rayonnement trop riche en neutrons, lesquels peuvent transformer presque tous les atomes, et

en particulier ceux des éléments légers constituant les molécules organiques, en éléments radioactifs (lors d'un accident survenu à Los Alamos en 1946, des ouvriers sont devenus littéralement radioactifs après exposition à un intense bombardement neutronique, du sodium 24 et du phosphore 32 s'étant formés dans tout l'organisme).

Et dans la moindre éventualité de la seule irradiation « externe » les effets de la protection n'ont guère de chance d'être perçus que pour des doses de rayonnement pas trop supérieures à 500 r. C'est-à-dire que les bénéficiaires se trouveront surtout chez les individus assez éloignés du point d'impact ou suffisamment abrités par des obstacles, et aussi parmi ceux appelés à pénétrer ultérieurement dans des zones radioactives (équipes de secours, troupes, etc...).

Tel est actuellement le résultat qu'il est sage d'escompter, maigre peut-être, mais non négligeable.

Consolons-nous en considérant malgré tout que chaque acquisition réalisée au cours de la recherche des radioprotecteurs, même dépourvue d'application pratique immédiate, a son utilité théorique. En interférence avec celles qu'apporte l'étude des produits radiomimétiques, ne perçoit-on pas, en effet, quelque espoir de résoudre le problème du cancer, cette autre épée de Damoclès suspendue au-dessus de la tête des pauvres humains ?

R. Moreau.

Un mécanisme évolutif riche en suggestion: la Néoténie chez les Batraciens

par M. DELSOL

Lorsque revint en France l'expédition mexicaine du Second Empire, elle ramena dans ses bagages, au milieu du vent d'aventure qui l'avait caractérisée, un animal aux allures des plus étranges, qui tenait à la fois de la Salamandre et de la larve de Batracien. Une seule chose paraissait certaine : cet animal, l'Axolotl, était le têtard d'une espèce encore inconnue. Attendre patiemment le jour de sa métamorphose, découvrir sa forme adulte et la décrire, tel pouvait être alors l'espoir des zoologistes du muséum. Or, il advint que l'Axolotl refusa de se métamorphoser ; mieux encore, lorsque vint pour lui l'époque des amours, cet animal, que l'on tenait pour une larve, effectua une ponte en tous points semblable aux pontes de Batraciens. De ses œufs naquirent des embryons qui devinrent de jeunes Axolotls. Pondre et se reproduire est par excellence le caractère d'un adulte. Une conclusion s'imposa sans conteste aux naturalistes : l'Axolotl n'était pas une larve de Batracien, c'était une forme adulte et il avait droit d'occuper une place dans la classification zoologique. Cette conclusion allait être démentie par l'histoire.

Nous avons l'habitude de voir les êtres vivants subir, au cours de la première période de leur vie, une évolution morphologique qui les amène du stade œuf au stade embryon, puis au stade adulte ; c'est à cette dernière période seulement que s'établit la maturité sexuelle, la possibilité de reproduction. Dans l'étrange histoire de la Salamandre mexicaine, cette loi générale avait subi une exception. Bien qu'ils se soient montrés capables de pondre des œufs et de se reproduire, les Axolotls du muséum étaient bien des larves. Il arriva, en effet, que parmi leurs descendants, quelques individus subirent un jour, sans raisons apparentes, une métamorphose qui leur donna l'aspect d'une Salamandre que l'on connaissait déjà : *Amblystoma mexicanum*. On comprit alors que ces animaux pouvaient, dans certaines circonstances, se reproduire à l'état larvaire. Ce phénomène reçut le nom de « néoténie » : (νεος : jeune — τενειν : se prolonger).

L'Axolotl ramené par l'expédition mexicaine, habite dans le sud des Etats-Unis et au Mexique. C'est d'abord un têtard de quinze à vingt centimètres de long, qui porte des branchies flottantes et une large queue. Vers l'âge de six à huit mois, ses branchies régressent puis disparaissent, sa peau, d'aspect larvaire, subit de profonds remaniements, sa queue une importante réduction de largeur : l'animal est devenu un adulte (*Ambystoma mexicanum*) *. C'est alors seulement qu'il se reproduit. Mais, dans des conditions mal connues, dans certaines régions montagneuses de l'Amérique et dans les aquariums français par exemple, l'Axolotl ne se métamorphose qu'à titre exceptionnel. Il continue sa croissance en conservant sa morphologie larvaire et, malgré cela, acquiert la maturité sexuelle. La progéniture de ces animaux peut subir la métamorphose ou, au contraire, en fonction des circonstances, acquérir la forme néoténique.

On connaît mal aujourd'hui pour quelles raisons cet animal, selon les circonstances, se métamorphose ou ne se métamorphose pas. Il faut sans doute attribuer l'arrêt naturel du mécanisme métamorphique à des questions de climat, de température, peut-être de luminosité. On l'a attribué aussi à la pauvreté en iode des eaux des régions où l'animal effectue sa vie larvaire. Toutes ces causes peuvent modifier la fonction thyroïdienne ; en effet, il est bien connu que c'est la glande thyroïde qui provoque la métamorphose des Batraciens. (Voir à ce sujet les mises au point de J.J. Bounhiol et P. Remy.)

L'extension des phénomènes de néoténie

Etudiés d'abord chez l'Axolotl, les phénomènes de néoténie se rencontrèrent bientôt chez les formes les plus diverses, dans tout le groupe des Batraciens.

Des faits de néoténie partielle ont été observés dans la nature, par de très nombreux auteurs, chez les têtards d'Anoures, mais ici la reproduction complète n'a jamais lieu à l'état larvaire.

Chez les Urodèles, Jullien signala des phénomènes néoténiques, en 1869, chez *Lisotriton punctatus*. P. Pesson en a noté également en 1935. H. Hartwig et E. Rothon ont trouvé, dans la région de Cologne, chez *Triturus tœniatus*, des animaux sexuellement adultes et possédant malgré cela des appareils branchiaux et vasculaires larvaires. C. Champy et M. Demay ont observé récemment des faits analogues chez un Triton palmé.

Malheureusement, ces auteurs n'ont pas toujours pu étudier

* D'après L. Gallien il serait préférable de l'appeler *Siredon mexicanum*.

en détail l'anatomie et la physiologie des animaux observés. Et, surtout, ils n'ont pu établir si ces phénomènes aboutissaient à la reproduction complète, ou seulement à un état sexuel proche de la reproduction.

A l'extrême opposé de ces cas douteux, on observe des phénomènes de néoténie complète et totale.

Toute une série de batraciens Urodèles, les familles des Protéidés et des Sirénidés, présentent pendant toute leur vie « un ensemble de dispositions que l'on observe chez les larves des autres Urodèles » (Bounhiol). Chez les Protéidés, par exemple, les branchies externes se maintiennent pendant toute la vie. On peut dire, en quelque sorte, que ces animaux ressemblent à des larves qui ne se métamorphosent jamais. Ils se reproduisent donc dans cet état larvaire. Le mécanisme néoténique semble s'être stabilisé, ici, d'une façon complète ; on conçoit facilement que, dans ce cas, il ait donné naissance à de véritables espèces nouvelles.

Constatons tout de suite qu'une néoténie complète, c'est-à-dire une véritable reproduction à l'état larvaire, s'observe peut-être parfois chez les Tritons, fréquemment chez l'Axolotl, toujours chez les Protées ou des espèces proches, mais n'a jamais été signalée chez les Anoures. L'état néoténique, à des degrés divers, est une tendance générale du groupe Batracien, mais la néoténie complète paraît être le propre du seul groupe des Urodèles (1).

Il ne faudrait pas croire, cependant, que ce mécanisme représente un exclusif apanage des Grenouilles et des Tritons. Il semble, au contraire, très généralisé dans le monde animal. Les auteurs admettent que les milliers d'Insectes qui vivent sous le soleil se sont formés par néoténie à partir d'une souche d'Arthropodes, dont les phases larvaires sont caractérisées, entre autres, comme les Insectes adultes, par 3 paires de pattes seulement. Les races de Chiens et de Porcs, d'après certains auteurs, mais cette opinion a été longuement critiquée par Dechambre, proviennent, par un phéonomène analogue (fœtalisation), d'une souche commune, et l'Homme lui-même, d'après l'anatomiste Bolk, représenterait une forme fœtale de Simiens. Enfin, ajoutons que l'on observe chez les végétaux des phénomènes que l'on peut apparenter à la néoténie (H. Gaussen).

Comme l'a rappelé récemment Vachon, dans une mise au point, on peut définir les phénomènes néoténiques comme des arrêts de

(1) Rappelons que les Batraciens comprennent essentiellement 2 groupes principaux : les Anoures, Batraciens sans queue (Grenouille, Crapaud) et les Urodèles, Batraciens possédant une queue (Triton, Axolotl, Salamandre...).

développement qui n'atteignent que certains organes de l'embryon. Si tout arrêt de développement est une manifestation de néoténie, l'importante extension de ces mécanismes se conçoit avec facilité.

Cependant, bien que ces faits soient très répandus, c'est seulement chez les Batraciens que l'on a pu en aborder l'étude par l'analyse expérimentale. Les travaux réalisés en cette matière se divisent en 2 catégories : certains auteurs ont essayé de provoquer artificiellement la métamorphose des animaux néoténiques, d'autres, au contraire, de maintenir à l'état larvaire des formes qui d'habitude subissent la métamorphose.

La métamorphose expérimentale chez les Néoténiques

Au début de ce siècle, Gudernasch établissait que la métamorphose des Batraciens était provoquée par des sécrétions de la glande thyroïde. On essaya donc de provoquer, par des injections de thyroïde, la métamorphose des Axolotls. L'expérience réussit parfaitement : même des Axolotls âgés, demeurés à l'état tétard pendant leur vie tout entière, se métamorphosent sous l'action des extraits thyroïdiens. Les faits s'avérèrent plus complexes lorsqu'on en vint à rechercher l'obstacle naturel qui arrêtait, dans la nature, l'évolution du déroulement métamorphique.

On pouvait à première vue supposer que, chez ces animaux, la thyroïde fonctionnait mal. L'observation histologique confirma cette idée et fit admettre que la glande était, selon le mot de Bounhiol, dans un état de torpeur fonctionnelle. Cependant, en greffant des lobes thyroïdiens d'un Axolotl à plusieurs espèces de tétards de Grenouilles, Swingle obtint leur métamorphose. La thyroïde de l'Axolotl était donc une glande normale, puisque, transplantée chez un autre animal, elle entraînait sa métamorphose. On pensa alors que c'était l'hypophyse de la Salamandre mexicaine qui était la cause de tout le phénomène. On sait, en effet, que ce sont les sécrétions hypophysaires qui entraînent le fonctionnement de la glande thyroïdienne. Cette hypothèse n'a pas encore été vérifiée.

Chez les Batraciens caractérisés par une néoténie totale, les essais de métamorphose expérimentale donnèrent des résultats assez complexes.

Naturellement, on essaya de provoquer la métamorphose par des injections de thyroïde ou d'hormones thyroïdiennes. Contrairement aux résultats obtenus chez l'Axolotl, les expériences tentées chez le Protée et le Necturus, restèrent sans succès. Cependant, l'utilisation concomitante de l'adrénaline et de la thyroxine chez des

Necturus a donné des résultats partiels : une régression incomplète des branchies, et, au niveau de la peau, des phénomènes qui pourraient s'apparenter à une métamorphose.

Une série d'observations a établi que, chez ces animaux, la thyroïde est souvent anormale. Chez le Typhlomoge, un Protéidé, elle est fréquemment absente ou du moins rudimentaire et embryonnaire. Chez d'autres Protées, son état histologique indique une sécrétion atypique : la colloïde thyroïdienne, en particulier, est chromophobe. Chez le Siren, elle paraît hypertrophiée. Cependant, ces observations ne peuvent pas être généralisées à tous les néoténiques absolus ; le Necturus, par exemple, possède une glande thyroïdienne normale. Bien plus, des thyroïdes de Necturus ou de Protée se sont avérées capables d'accélérer la métamorphose de têtards d'Anoures. Ces aberrations glandulaires ne sont donc pas la cause unique de la néoténie absolue.

Devant l'échec de cette hypothèse, Noble s'est demandé si la raison d'être de la néoténie totale ne résidait pas plutôt dans les tissus des animaux. Ceux-ci ne seraient plus capables de répondre aux hormones. Cette hypothèse a permis d'enregistrer un résultat particulièrement spectaculaire : en greffant une peau de Protée sur des Tritons ou des Axolotls, on observa sur cet organe plusieurs des transformations bien connues qui caractérisent la métamorphose du tégument des Urodèles. Cette expérience laissait penser que la peau du Protée possède la faculté latente de se métamorphoser ; cette faculté serait inhibée par une substance neutralisante sécrétée par le Protée. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés. On a montré même que l'expérience inverse ne réussissait pas : la peau d'Axolotl, greffée sur un Protée, se métamorphose si l'on injecte de la thyroxine au porte-greffe, bien que le Protée, lui, ne se métamorphose pas. Là encore, les phénomènes apparaissent donc d'une extrême complexité.

Les essais de néoténie expérimentale
L'apparition de l'état néoténique

L'expérience a montré que l'on pouvait, en sens inverse de ce que nous venons de voir, arrêter la métamorphose et, par conséquent, tenter de provoquer des phénomènes de néoténie.

Il y a près de 40 ans déjà, Allen et Hoskins établirent que l'ablation de la glande thyroïde chez des têtards d'Anoures empêchait la métamorphose. Ces auteurs, bien qu'ils aient signalé parfois l'évolution des glandes sexuelles chez les larves opérées, cherchèrent surtout à étudier le déterminisme de la métamorphose et non pas à comprendre la néoténie. La découverte, en 1943, de

substances qui bloquent la synthèse tyroïdienne, nous a permis de reprendre cette étude avec infiniment plus de souplesse que ne le permettait l'opération délicate de la thyroïdectomie. En bloquant la métamorphose chez un Anoure, le Discoglosse, avec du thiouracile, nous avons cherché à voir dans quelle mesure, malgré l'arrêt du phénomène métamorphique, on pouvait observer un développement des glandes génitales. L'expérience a montré que, chez des animaux maintenus pendant plusieurs mois à l'état tétard, les glandes sexuelles poursuivaient leur évolution sans être gênées par l'arrêt de la métamorphose. Cette indépendance évolutive des glandes sexuelles par rapport au reste de l'organisme, constitue l'essentiel du mécanisme. Bien plus, en comparant les animaux artificiellement non métamorphosés avec de jeunes Grenouilles témoins provenant de la même ponte, il s'avéra évident que les glandes sexuelles de tétards, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, étaient en avance sur celles des jeunes Grenouilles. Dès l'âge de 5 mois, ces Batraciens étaient porteurs de spermatozoïdes ou de gros auxocytes. Par leur grande taille, ils méritaient le nom de Tétards géants.

Diverses observations, et en particulier l'étude des coefficients de corrélation, établirent que ces phénomènes étaient dus à une hypersécrétion d'hormones hypophysaires du type gonadotrope et somatotrope.

Dans ces conditions expérimentales, la maturité sexuelle relevait d'une double explication :

1) Indépendance de l'évolution du système sexuel par rapport à l'évolution du reste de l'organisme.

2) Hypersécrétion hypophysaire d'hormones agissant sur la croissance des gonades.

Ces faits ne sont pas particuliers au Discoglosse ; une partie d'entre eux ont été observés par Steinmeitz chez *Rana clamitans*. Cependant, ces expériences laissent en suspens bien des problèmes : impossibilité de faire apparaître la vitellogenèse chez les tétards, évolution anormale de la lignée interstitielle dans les testicules. De plus, chez le Discoglosse ainsi traité, malgré la maturité du testicule et l'état avancé de l'ovaire, on ne pouvait observer aucune ébauche du tractus génital.

Des injections d'hormones sexuelles et plusieurs expériences montrèrent même que le canal de Müller ne pouvait apparaître qu'à la suite de la métamorphose.

Cette dernière observation était en contradiction formelle avec les phénomènes de néoténie naturelle. En effet, pour qu'une néoténie complète se développe dans la nature, il faut évidemment que le

tractus génital, comme les glandes sexuelles, apparaissent pendant la phase larvaire. On a pu alors établir que, si chez les Anoures le développement du tractus génital était lié à la métamorphose, chez les Urodèles, par contre, il en était indépendant. Des larves de Pleurodèle et de Triton ayant reçu des injections de folliculine, présentèrent, pendant l'état tétard, un développement important des canaux de Müller. C'est là, sans doute, une des raisons, peut-être la raison unique, pour laquelle, comme nous l'avons fait remarquer, on n'observe dans la nature de néoténie totale, chez les Batraciens, que dans le seul groupe des Urodèles.

Stabilisation de l'état néoténique

Nous n'avons envisagé, dans le paragraphe précédent, que l'acquisition de l'état néoténique, sans nous demander si cette acquisition était temporaire ou définitive. Il nous reste donc à étudier de quelle façon la néoténie, une fois installée, peut se stabiliser définitivement.

Les auteurs ont remarqué d'abord que, chez l'Axolotl, la métamorphose ne se réalise jamais à l'état naturel après la première ponte. Si l'on cherche à provoquer une métamorphose artificielle, il faut des doses de thyroxine jusqu'à 4 fois supérieures à celles nécessaires chez l'animal immature.

Pour essayer de comprendre cette observation, Roth a étudié l'action de différentes hormones sexuelles sur la métamorphose expérimentale. Chez l'Axolotl, le propionate de testosterone et la pregneninolone inhibent l'action métamorphique de la thyroxine. La progesterone et la désoxycorticosterone ne jouent le même rôle que si elles sont administrées en même temps que le traitement thyroxinien. Les hormones œstrogènes sont beaucoup plus actives que les androgènes, pour procurer la même inhibition. Chez des tétards d'Anoures immatures, la progesterone et la dihidrofolliculine peuvent gêner la métamorphose expérimentale, à condition qu'elles soient administrées avant le traitement thyroxinien.

Conclusions

A la lueur de ces observations et de ces travaux expérimentaux, on peut tirer les conclusions suivantes :

1) Il paraît bien établi qu'il existe 2 phases dans la néoténie.

La première phase est déclenchée par l'arrêt de la thyroïde, ou par un arrêt de la réceptivité tissulaire à la thyroxine. C'est, si l'on veut, l'installation de la néoténie : malgré la persistance de l'état larvaire, la croissance du corps continue, les glandes sexuelles et le tractus génital poursuivent leur évolution.

En une deuxième phase, la néoténie se stabilise. On peut considérer que ce phénomène est dû à l'influence des sécrétions endocriniennes qui accompagnent la maturité sexuelle.

2) Il paraît probable que la phase de stabilisation (la deuxième phase) s'enclenche automatiquement à la suite de la première phase. Il semble également que la première phase est une simple conséquence de l'arrêt de la métamorphose. L'état néoténique nous apparaît alors comme un tout, dont l'origine première est unique : ralentissement de la fonction thyroïdienne, ou bien, diminution de l'aptitude des cellules à réagir à la thyroxine (Bounhiol).

3) Chez les néoténiques absolus, il paraît évident que le point de départ des phénomènes qui s'enchaînent est une mutation, tandis que, chez l'Axolotl, ce pourrait être une simple variation somatique ou une mutation capable de ne produire les mécanismes néoténiques que dans certaines circonstances.

4) Les phénomènes qui se produisent chez les néoténiques absolus ne doivent pas correspondre exactement à ce qui se réalise chez les Anoures traités par le thiouracile, ou chez l'Axolotl. En effet, si chez les Pérennibranches l'apparition de la néoténie correspondait, avec une simple différence de degré, aux phénomènes qui se produisent chez l'Axolotl, la phase de stabilisation connue chez ces derniers n'apparaîtrait qu'à la maturité sexuelle ; on pourrait alors, dans les stades jeunes, provoquer la métamorphose de ces espèces. Cette expérience a été tentée chez le jeune Protée, et elle n'a pas réussi. Cette stabilisation antérieure à la maturité sexuelle est peut-être un phénomène apparu secondairement dans l'évolution des Pérennibranches, mais il paraît plus logique de penser que 2 phénomènes ont apparu ici en même temps : l'acquisition du mécanisme néoténique et sa stabilisation. Une mutation qui porterait sur l'impossibilité des cellules de l'animal à se métamorphoser sous l'influence de la thyroïde, expliquerait parfaitement qu'un mécanisme unique ait pu provoquer, à la fois, la formation et la stabilisation néoténique ; ici, en effet, la stabilisation serait, en quelque sorte, antérieure à la néoténie.

5) Les expériences de néoténie expérimentale que nous avons citées relèvent, en quelque sorte, de la phénogénétique. Elles abordent le problème par ses causes physiologiques, c'est-à-dire par ses étapes intermédiaires. Il est bien évident que, si par le thiouracile ou la thyroïdectomie on parvenait à fabriquer un lot d'animaux complètement néoténiques, on obtiendrait des descendants semblables aux grands-parents et non pas aux parents.

Mais supposons alors que l'on réalise les mêmes phénomènes par des processus génétiques, c'est-à-dire par des mutations. Si l'on

pouvait provoquer une mutation qui arrête le fonctionnement d'une thyroïde d'Urodèle, il paraît tout à fait probable que l'on obtiendrait des résultats analogues à ceux que l'on observe en bloquant cette glande par un antithyroïdien. L'arrêt de la thyroïde provoquerait l'arrêt de la métamorphose, puis une hypersécrétion de l'hypophyse, et en conséquence un développement accéléré des glandes génitales et de la croissance. Il est probable que, sous l'influence de ce développement accéléré, on assisterait également à une accélération du développement du tractus génital, et enfin à une stabilisation de l'état néoténique. Autrement dit, cette expérience qui, malheureusement, est aujourd'hui infaisable, montrerait qu'une mutation qui porte sur l'arrêt d'une seule glande endocrine entraîne en cascade toute une série de conséquences. En somme, une mutation unique entraînerait ici, non pas par voie directe, mais indirectement, la modification d'un tel nombre de caractères, que l'on aboutirait finalement à une véritable espèce nouvelle. Il s'agirait d'un phénomène de pléiotropie, que l'on pourrait qualifier de pléiotropie secondaire.

Ne manquons pas de remarquer également que la mutation que nous évoquons ici serait une mutation négative, une mutation destructive, puisqu'elle supprimerait une thyroïde ou une sécrétion thyroïdienne. Et pourtant, cette mutation négative aurait, chez les larves d'Urodèles, un effet singulièrement constructeur !

6) Ces quelques idées, ou plutôt ces suggestions, rejoignent les hypothèses qui mettent l'accent sur le rôle qu'ont pu jouer certaines mutations, à des phases particulièrement cruciales de l'embryologie. Le professeur Dalcq a qualifié de « mutations ontogénétiques » des bouleversements qui atteindraient la structure de l'œuf lui-même. Les mutations que nous supposons ici agiraient à des stades plus avancés du développement. Mais il semble qu'elles peuvent s'apparenter aux mutations de Dalcq.

7) Une dernière observation mérite, il me semble, d'attirer notre attention. Il est bien connu, dans le domaine de l'évolution, que les groupes ne se forment pas à partir de souches stabilisées et parfaitement différenciées, mais à partir d'individus aux caractères peu spécialisés. Une fois engagé dans une direction, le groupe poursuit sa route d'une façon inéluctable.

Les phénomènes de néoténie ne permettent-ils pas, toujours à titre d'hypothèse, de supposer des exceptions à cette règle ? On peut concevoir qu'une espèce tourne la difficulté de sa stabilisation pour donner, par néoténie, une descendance. Une partie du groupe changerait alors brusquement sa direction d'évolution.

Ce dernier trait, mieux encore peut-être que les précédents, nous montre comment les phénomènes néoténiques peuvent éclairer certains aspects de l'évolution des espèces animales.

Michel Delsol.

BIBLIOGRAPHIE

De Beer (G. R.). — « Embryologie et Evolution » (traduction J. Rostand). A. Legrand, Ed., Paris, 148 p., 1932.

Bounhiol (J.-J.). — « Le déterminisme des métamorphoses chez les Amphibiens. » Hermann, Ed., Paris, 98 p., 1942.

Dalcq (A.). — « L'apport de l'embryologie causale au problème de l'évolution. » Portug. Acta Biol., Série A, R. B. Goldschmidt volumen, p. 367-400, 1949.

Dechambre (E.). — « La théorie de la fœtalisation et la formation des races de chiens et de porcs. » Mammalia, XIII, p. 130-137, 1949.

Delsol (M.). — « Action du thiouracile sur les larves de Batraciens. Néoténie expérimentale. Rôle de l'hypophyse dans ce phénomène. » Archives de Biologie, T. LXIII, p. 279-392, 1952.

Gallien (L.). — « Physiologie du développement et taxanomie. » Ann. Soc. Roy. Zoologique de Belgique, t. 83, p. 65-87, 1952.

Gaussen (H.). — Sciences Fr., n° 68, p. 285-306, 1951.

Remy (P.). — « Les sécrétions internes et les métamorphoses. » Ann. Sci. Nat., Paris (Zool.), 10e série, 7, p. 41-82, 1924.

Sluczewski (A.) et Roth (P.). — « Influence des substances androgènes et œstrogènes sur la métamorphose expérimentale des Amphibiens. » Gynécol.-Obstétr. Fr., 47 p. 164-176, 1948.

Steinmetz (C. H.). — « Some effect of 2-Thiouracil on Rana clamatans larvae. » Proc. Indiana Acad. of Sciences, vol. 60, p. 324-328, 1950.

LES LIVRES REÇUS

ABELÉ (Jean) et MALVAUX (Pierre). — Vitesse et Univers relativiste (Collection Esprit et Méthode, S. E. D. E. S., Paris). 600 francs.

AUBERT DE LA RUE (E.). — Deux ans aux îles de la Désolation, Archipel des Kerguelen (Julliard, Paris). 780 francs.

BOUREAU (Edouard). — Anatomie végétale, tome I (Presses Universitaires, Paris). 2.000 francs.

BRYAN (Kik). — The Geology of the Chaco, New Mexico (Smithsonian Institution, Washington).

FLEURY (P.) et MATHIEU (J. P.). — Chaleur, Thermodynamique, Etat de la matière (Eyrolles, Paris). 3.400 francs relié.

GAUSSEN (Henri). — Géographie des Plantes (Coll. Armand Colin, Paris).

GLASSTONE (Samuel) et LDLUND (Milton C.). — Nuclear Reactor Theory (D. Van Nostrand C° Inc., Londres et New York). 4 $ 80.

HEISENBERG (Werner). — La Physique du noyau atomique (Coll. Sciences d'aujourd'hui, Albin Michel, Paris). 720 francs.

Développement de la vaccination antituberculeuse par le B. C. G. dans les pays de l'Amérique Latine [1]

par
A. SAENZ,

Professeur à la Faculté de Médecine de Montevideo,
Membre de l'Académie de Médecine de Paris,
Chef de Service à l'Institut Pasteur.

Il a fallu de très patients et longs efforts, depuis que Robert Koch découvrit en 1882 le bacille de la tuberculose, pour arriver à trouver un vaccin inoffensif pour l'espèce humaine et qui confère en même temps une protection efficace contre la maladie tuberculeuse de l'homme.

Il est aujourd'hui hors de doute que le vaccin découvert par mon maître Albert Calmette avec son fidèle collaborateur G. Guérin est le seul qui soit inoffensif pour l'homme et efficace contre la tuberculose.

Ce vaccin universellement employé est la souche de bacilles de Calmette et Guérin (désignée par les initiales B. C. G.). Elle a a été obtenue comme l'on sait, en partant d'un bacille d'origine bovine, pleinement virulent, isolé par Nocard en 1902 de la mamelle d'une vache tuberculeuse et rendu inoffensif après 230 repiquages échelonnés, de 1908 à 1921, sur la pomme de terre biliée et glycérinée, pour tous les animaux sensibles à la tuberculose et pour l'homme. Le BCG fut appliqué pour la première fois à l'homme le 21 juin 1921 par Weill-Hallé.

L'inocuité et l'efficacité du BCG ont été démontrées par son emploi depuis plus de 25 ans dans la plupart des pays civilisés du monde et son application a certainement été faite à l'heure actuelle à plus de 100 millions de sujets (45 millions environ au Japon ; 27.473.710 par la campagne contre la tuberculose, Joint Entreprise en collaboration avec l'O. M. S. ; plus de 15 millions en U. R. S. S. ; plus de 3 millions en France ; plus de 3 millions dans les Pays Scandinaves et, comme nous le verrons tout à l'heure, de

---

(1) Conférence faite le 26 mai 1954, à la Faculté de Médecine de Paris. Amphithéâtre Roger, chaire de l'Institut des Hautes Etudes de l'Amérique latine.

5 à 6 millions dans les pays de l'Amérique du Sud). Fort des résultats obtenus dans un nombre important de pays tels que le Japon, la Norvège, l'U. R. S. S., la France, la Yougoslavie, le Brésil, le Cuba, etc... on a pu rendre la vaccination par le BCG obligatoire pour certaines catégories de la population particulièrement exposées à la contagion tuberculeuse.

La souche de BCG a été distribuée gratuitement par l'Institut Pasteur de Paris à tous les laboratoires officiels du monde qui l'on demandée.

Toutes les souches de BCG universellement employées dans les divers pays ont donc pris naissance dans la souche initiale, celle de Calmette et Guérin.

En Amérique latine la totalité des sujets vaccinés par le BCG l'ont été par le vaccin préparé (sauf légères variantes) d'après la technique classique préconisée par Calmette et Guérin, en usage depuis lors à l'Institut Pasteur de Paris. De même, elle reste fidèle aussi à la voie buccale primitivement utilisée par Calmette en ce qui concerne la voie d'introduction du vaccin.

L'objet de la conférence d'aujourd'hui est de vous décrire très succinctement et en suivant dans la mesure du possible l'ordre chronologique, les principales étapes de la diffusion du BCG dans les différents pays du continent de l'Amérique latine. Je dois donc commencer par l'Uruguay.

URUGUAY

L'Uruguay a été le premier pays de l'Amérique latine à incorporer à son arsenal prophylactique le BCG. On se sert toujours pour la vaccination d'une souche de BCG rapportée de Paris le 10 août 1925, par mon compatriote, le Dr Moreaux qui, à cette époque faisait un stage dans le laboratoire de M. Calmette à l'Institut Pasteur. De 1925 à 1927, quelques essais de vaccination sont réalisés à Montevideo chez des nouveau-nés issus de mère tuberculeuse.

Le 10 novembre 1927, Martirène fonda à Montvideo le Dispensaire Calmette de vaccination antituberculeuse, premier institut officiel créé par un gouvernement dans le monde. Ce dispensaire a comme fonction spécifique celle de préparer et de distribuer le vaccin dans tous les établissements dépendant du Ministère de la Santé Publique ou privés du pays. La direction du laboratoire au Dispensaire Calmette est confiée au Docteur Tortorella qui pendant 20 ans reste fidèle à la technique indiquée par l'Institut Pasteur. Pendant cette longue période, réalise des travaux expérimen-

taux très nombreux sur le BCG qui confirment de façon absolue les conclusions de Calmette et Guérin.

Tortorella, travailleur obstiné, minutieux, et ayant une haute conscience de ses responsabilités, est mort à Montevideo en 1950. Il a été un grand et fidèle serviteur de la cause du BCG.

Remplacé premièrement dans ses fonctions par le Dr Ruben Gorlero Bacigalupe, le laboratoire du Dispensaire Calmette est aujourd'hui dirigé par le Dr Cancela Feijó. Ce dispensaire sous l'impulsion de la Commission Honoraire de Lutte contre la Tuberculose est en train de se transformer en Institut Calmette et sera consacré à res recherches expérimentales et cliniques sur la vaccination par le BCG.

Nous avons fait de nombreuses recherches expérimentales particulièrement variées sur le BCG que nous avons poursuivies pendant plus de 20 ans à l'Institut Pasteur. Elles peuvent être divisées en deux groupes : celles relatives à l'innocuité du BCG et celles se rapportant à la stabilité des caractères biologiques du bacille de Calmette et Guérin.

En ce qui concerne le premier chef, nos expériences prouvent que, quels qu'aient été les milieux de culture où nous avons, seul ou avec Costil, ensemencé le BCG (milieux de Hohn, de Pétragnani à la cire, de Dreyer et Vollum, culture du BCG en profondeur dans du bouillon simple à Ph 6,8, milieu de Much, milieu à l'œuf en présence de l'acide lactique) le BCG a toujours conservé la même atténuation de virulence que la souche classique de Calmette et Guérin.

L'étude des 13 souches de BCG se différenciant les unes des autres par le nombre de passages variables sur bile, étude faite en vue de contrôler les assertions de Petroff concernant la dissociation du BCG nous a conduits aux mêmes conclusions. Tous les cobayes à qui on a inoculé ces souches sont restés absolument indemnes de toute lésion tuberculeuse, et force nous a été d'en arriver à la conclusion que les affirmations de l'auteur américain n'ont jamais été fondées expérimentalement.

De même nous avons démontré que le BCG associé à des microbes pathogènes (bacille de Preisz-Nocard et streptococcus caviae) et inoculé à des doses massives et par voie intrapéritonéale à des cobayes — espèce où les ganglions lymphatiques sont les organes de prédilection de localisation de ces microbes — conserve ses propriétés biologiques intactes, et qu'une diminution de la résistance organique chez les animaux ainsi infectés ne réussit pas à rendre nocive la vaccination par le BCG.

L'ensemble de ces expériences nous a donc permis de conclure que le BCG est bien un bacille d'atténuation tout à fait fixée, au sens pastorien du terme. Son innocuité, pour les centaines d'animaux à qui nous l'avons inoculé (cobayes, lapins, souris et tout dernièrement le hamster) par des voies diverses (sous-cutanées, intrapéritonéales, intracérébrales, intraveineuses et intratesticulaires) reste un fait définitivement établi.

De même et malgré les assertions émises par les auteurs danois, nos expériences prouvent que la perte de virulence du BCG est bien due, comme Calmette et Guérin l'ont démontré les premiers, à la culture de ce germe au contact de milieux biliés glycérinés. D'abord avec mon regretté maître Boquet, et plus tard, en 1939, avec M. Urquijo, nous avons obtenu par l'action prolongée de la bile, la perte de virulence de plusieurs souches de bacilles de Koch d'origine humaine ou aviaire après plusieurs années de passages ininterrompus sur la pomme de terre biliée.

Depuis 1939 nous avons eu l'occasion d'étudier à maintes reprises, soit seul, soit avec Costil, Sadettin, Urquijo et dernièrement en 1946 (la souche de BCG employée par M. Tortorella pour la vaccination à Montevideo) les propriétés allergissantes, antigènes, réactives et vaccinantes de diverses souches de BCG, afin de savoir si quelques modifications ou variations s'étaient produites, comme certains auteurs en avaient émis l'hypothèse, dans le comportement biologique du BCG. Toutes ces expériences ne nous ont jamais montré aucune différence appréciable dans les caractères biologiques des diverses souches de BCG que nous avons étudiées. Ces souches inoculées aux cobayes présentaient des caractères identiques à la souche initiale de l'Institut Pasteur. Il apparaît donc évident que, quel que soit le laboratoire qui les ait entretenues, ces souches de BCG n'ont subi au cours des quinze années d'études, aucune modification ni variation appréciable dans leurs caractères biologiques.

De même au cours de nos recherches, soit à Montevideo (61 autopsies par Moreaux), soit à l'Institut Pasteur, à maintes reprises nous avons pu recueillir des preuves évidentes et concluantes concernant l'absolue innocuité du BCG pour l'espèce humaine.

Nous avons connu des enfants à qui on avait injecté dès leur naissance, par erreur, par voie sous-cutanée, des doses énormes de BCG destinées à être absorbées par voie buccale, sans qu'ils aient éprouvé pour cela aucune conséquence désagréable.

Nous avons connu aussi des cliniciens qui ont inoculé le BCG par voie sanguine ou intrapéritonéale à des adultes ou à des nour-

rissons que nous avons observés plusieurs mois ou plusieurs années après, et qui se trouvaient dans un état de santé parfaite.

L'ensemble de nos constatations nous autorise donc à conclure que, tant du point de vue expérimental que dans l'appréciation du résultat de l'emploi du BCG en clinique humaine, celui-ci s'est toujours révélé d'une parfaite innocuité et son emploi généralisé s'impose afin de lutter avec succès contre la tuberculose.

Jusqu'en 1937 la technique d'application clinique du BCG en Uruguay fut celle préconisée par Calmette : trois doses successives de 1 ctgr. de BCG buccal au cours des premiers dix jours de la vie. A partir de 1937 on fit recours à l'injection sous-cutanée de 1/50 mllgr. mais plus fréquemment à l'injection intradermique de 1/10 mllgr. de BCG.

Peu après, en 1940, l'Institut de Phtisiologie organisa par l'initiative du Professeur Fernando D. Gómez le Dispensaire Antituberculeux Pré et Postnatal, avec la tâche d'appliquer aux nouveau-nés de l'institution le BCG. Ceux-ci représentent un peu plus du dixième de la totalité des naissances du pays par an. On substitua depuis le commencement la voie intradermique, qui donnait fréquemment des abcès locaux et ganglionnaires, par la multipuncture. Gómez adopta la technique modifiée d'Etcheverry : cinq punctures sur cinq gouttes de vaccin déposées dans la région deltoïdienne désinfectée au préalable à l'éther. La multiplication des gouttes fut déterminée par le désir de faciliter l'absorption des bacilles, en augmentant le nombre des voies lymphatiques ouvertes et en diminuant chez les enfants diatésiques l'apparition ultérieure de cicatrices visibles.

Les nouveau-nés sont vaccinés dans les 24 à 48 heures après la naissance. Ensuite, ils sont tatoués à l'encre de chine noire, d'après la technique créée par Gómez, sur la face plantaire du gros orteil gauche. Cette marque indélébile, dans un endroit peu visible, permet de reconnaître les vaccinés à la Maternité, aussi bien pendant leur vie qu'après la mort.

A partir du mois d'août 1948, la pratique de la vaccination qui jusqu'alors avait été principalement limitée aux nouveau-nés et aux enfants plus âgés, en contact tuberculeux, prit un grand essor et diffusion.

La Commission Honoraire pour la Lutte Antituberculeuse, créée par la loi de janvier 1946 pour octroyer des subsides aux tuberculeux et à leurs familles, commence avec des équipes de Dispensaires mobiles et l'examen tuberculinique et röentgenphotographique gratuit pour toute la population du pays et la vaccination

par voie buccale de tous ceux qu'on trouve tuberculino-négatifs. La dose de BCG administrée est de 10 ctgr. aux enfants en dessous de 12 ans et de 20 ctgr. pour tous les autres, sans limite d'âge.

Il existe actuellement en Uruguay sur une population d'environ trois millions d'habitants, plus de 700.000 personnes vaccinées par le BCG. En nous basant sur des chiffres globaux établis par ceux de nos compatriotes qui ont eu la charge de la vaccination à Montevideo (Bauza, Murguïa, Sarno, P. et H. Cantonnet, Penco, Sayé, Etcheverry, Gómez, Gorlero, Mlle Epifanio), il ressort que pour un malade ou un mort par tuberculose parmi les vaccinés, il existe au moins cinq ou six parmi les non vaccinés.

Il mérite d'être signalé que la vaccination en Uruguay suit un rythme chaque jour plus intense. En 1948, on avait vacciné le 66,8 % des nouveau-nés pour l'ensemble du pays ; en 1949, le 77,6 % et, en 1950, le 82,1 %. C'est-à-dire que, pratiquement, la totalité des enfants qui naissent en Uruguay sont vaccinés.

Ce qui est aussi intéressant et mérite d'être signalé, c'est que la vaccination étant seulement obligatoire pour les personnes vivant en contact tuberculeux, tels qu'étudiants de médecine ou infirmières des services de tuberculose, le nombre de personnes n'appartenant pas à cette catégorie, parmi une population de plus de 200.000 candidats tuberculino-négatifs, qui se soit refusé à la vaccination n'a pas atteint le 0,5 %.

Tous les auteurs ont été unanimement frappés par la disparition des formes graves de tuberculose chez les enfants prémunis par le BCG. C'est ainsi, par exemple, que les professeurs Bonaba, Carrau et Pelfort trouvent entre les années 1929 et 1938 seulement 9 cas de méningite tuberculeuse chez les vaccinés, contre 442 dans le groupe des enfants non vaccinés, résultat qui vient d'être confirmé dans la dernière statistique publiée par les Professeurs Gómez et Gorlero en 1948.

Gorlero, dans une révision qu'il renouvelle tous les ans sur la morbidité et la mortalité tuberculeuse enregistrées dans les sujets admis à l'Hôpital « Hospital Infantil Pedro Visca », de Montevideo, a trouvé entre 1943 et 1952, dans une série de 5.632 sujets de 0 à 3 ans d'âge, une morbidité tuberculeuse cinq fois plus grande et une mortalité tuberculeuse neuf fois plus grande dans le groupe n'ayant pas reçu de BCG.

Argentine.

La souche de BCG fut introduite en Argentine en 1926 par mon ami le Dr A. R. Arena, ancien directeur de l'Institut Bactériolo-

gique de Buenos Aires et savant très distingué, qui avait fait un stage dans le laboratoire de M. Calmette à l'Institut Pasteur.

L'application du BCG en clinique humaine eut lieu en Argentine en 1928. Arena eut à lutter contre les préjugés de bactériologistes de renommée dans son pays, tel Lignières, qui en ce moment faisaient une campagne acharnée contre le BCG. Afin de vaincre ces résistances, il multiplia ses expériences pour prouver le bien fondé de l'école pastorienne concernant la parfaite innocuité et efficacité du BCG. Il s'attache premièrement à infirmer les affirmations de Petroff sur la dissociation du BCG et démontre la virulence complète des deux variantes S et R de la souche de Calmette-Guérin. Il est le premier à préparer le vaccin BCG à l'Institut de Bactériologie de Buenos Aires, dirigé à l'époque par le Dr Sordelli, où il reste jusqu'en 1934. A cette date il passe à Cordoba où il fonde un Institut de Vaccination en s'efforçant de convaincre surtout les pédiatres de l'utilité de cette vaccination. Il continue à travailler au point de vue expérimental et ses travaux sur la préservation de la tuberculose par le BCG dans le chevreau et le porcelet sont restés classiques. Il est indiscutable qu'Arena, qui a assisté comme délégué de l'Argentine au 1er Congrès International du BCG a prêté un grand service à la cause de la diffusion du BCG dans son pays.

En 1938, les laboratoires consacrés à la préparation du BCG sont confiés à mon ancien collaborateur, le Dr Carlos Urquijo, qui réalise une œuvre très importante en transformant ces laboratoires en un dispensaire consacré exclusivement à la vaccination. J'ai eu le plaisir de visiter ce dispensaire en 1942. Au point de vue expérimental, Urquijo a réalisé d'excellents travaux sur l'hypersensibilité tuberculinique chez les nouveau-nés vaccinés en apportant sur ce problème des documents nouveaux. Urquijo a assisté comme délégué de son pays au Congrès International du BCG en 1948 et il a présenté des travaux expérimentaux originaux.

Au point de vue clinique il y a deux noms qui méritent surtout d'être cités : Alejandro Raimondi, à Buenos Aires, et le professeur Gumersindo Sayago, à Cordoba.

C'est Raimondi qui vaccina les premiers enfants issus de mère tuberculeuse, par le BCG, pour démontrer en 1939 que sur 440 enfants, fils de tuberculeux, vaccinés à la naissance par le BCG, la mortalité par tuberculose par rapport à un groupe similaire de non vaccinés avait été réduite à des proportions très significatives. Après cette expérience préliminaire et convaincu de l'efficacité du BCG il étend la vaccination à tous les nouveau-nés de la mater-

nité de l'Hôpital « Tornu » qu'il dirige. Ceci lui permet en 1943 de présenter à l'Académie de Médecine une communication retentissante où il donne les résultats de la vaccination par le BCG sur 200.000 enfants dans la ville de Buenos Aires. Jusqu'à la fin de sa vie, survenue en 1950, Raimondi a continué de défendre le BCG avec une passion et une ardeur inégalables, que ce soit dans le livre, dans la chaire ou dans la radio, en demandant partout la généralisation de la vaccination dans tout le territoire de son grand pays. J'ai eu l'honneur d'assister en 1944, comme délégué de l'Institut Pasteur, à l'inauguration d'une plaque dans son service pour perpétuer la mémoire de mon maître Calmette, et j'ai eu l'occasion de dire à Raimondi que c'était grâce à lui qu'on avait pu conserver la santé de centaines d'enfants qui ont été protégés par le BCG. J'ai ajouté aussi qu'il avait contribué à ce que la France, berceau de Calmette, puisse continuer imperturbable et sereine la tâche de défendre les postulats de la culture et de la civilisation latine.

L'autre grand clinicien qui a contribué efficacement au développement de la vaccination par le BCG en Argentine est mon ami, le Professeur Gumersindo Sayago, Directeur de l'Institut de Phtisiologie de l'Université de Cordoba, qui avec son école a réalisé une œuvre de vaccination très importante.

Dans de différents rapports présentés dans des Congrès et sociétés savantes, ainsi que dans la thèse de doctorat de son élève A. Chattas sur la vaccination antituberculeuse par le BCG, publiée à Cordoba en 1942, on trouve les résultats aussi bien que les aspects cliniques de l'expérience sur le BCG réalisée par Sayago et ses collaborateurs, qui s'étend de 1938 jusqu'en 1952.

Depuis 1938, l'école de Cordoba a vacciné plus de 300.000 personnes dans les provinces de Mendoza, San Juan, Salta, Santiago del Estero, Jujuy, Santa Fé, Corrientes et Buenos Aires, et comme nous le verrons dans un moment il a étendu son action à l'étranger, dans la Bolivie et au Chili.

Depuis 1948, Sayago à Cordoba, et le Dr Paulino A. Rojas, dans le Centre Prophylactique contre la Tuberculose à Buenos Aires, appliquent la méthode de vaccination concomitante d'Arlindo de Assis, dont il sera question dans quelques instants.

Il faut encore citer les noms des Professeurs Paul Vaccarezza et Benjamin Enquin qui depuis 1942 ont réalisé une importante expérience de vaccination sur 2.200 élèves anergiques parmi les étudiants de médecine à leur entrée en Faculté, avec des résultats éloquents en ce qui concerne l'efficacité du BCG.

Enfin, il existe aussi un nombre important de vaccinés à Rosario dont la vaccination fut entreprise par le Professeur López Bonilla.

Actuellement, il y a en Argentine plus d'un million de personnes préservées de la tuberculose par le vaccin de Calmette et Guérin.

BRÉSIL

Le BCG est préparé au Brésil à partir de la souche de BCG rapportée en 1925 par mon compatriote le Dr Moreaux. La vaccination commença à Rio en 1927 et le mode d'application fut celui préconisé par Calmette, trois doses successives de 10 mgr. de BCG buccal au cours des dix premiers jours de la vie. Cette méthode donnant à Arlindo de Assis un pourcentage insuffisant de virage post-vaccinal à la tuberculine, les doses furent augmentées en juillet 1929. Les nouveau-nés reçurent alors trois doses successives de 20 mgr. de BCG buccal chacune. Le pourcentage d'allergie post-vaccinale s'éleva alors à 85 % mais au cours des années suivante il diminua rapidement.

A partir de 1940, les nouveau-nés brésiliens reçurent trois doses successives de 30 mgr. de BCG buccal. En 1947, la méthode fut encore modifiée : les nouveau-nés recevant dorénavant une seule dose de 100 mgr. par la bouche ; les enfants plus âgés et les adultes non allergiques 200 mgr. C'est alors que Arlindo de Assis a conçu son procédé de vaccination concomitante, consistant à donner à la naissance trois doses successives de 30 mgr. de BCG et ensuite cinq doses de 100 mgr. à un mois d'intervalle. Cette nouvelle application du BCG fut appliquée à titre expérimental, de février 1945 à février 1946, sur 61 enfants vivant en contact tuberculeux et qui sont restés en surveillance jusqu'en 1950. Depuis lors, les résultats ont été tellement encourageants que la méthode fut appliquée et adoptée pour tous les nouveau-nés exposés à la contagion.

On peut résumer les différentes modalités d'application du BCG par voie buccale au Brésil, dont l'étude est centralisée à l'Institut « Viscondesse de Moraes » de la Fondation Ataulpho de Paiva, comme suit :

1°) l'ingestion d'une seule dose de 100 à 200 mgr. de BCG par des sujets non allergiques (nouveau-nés, adolescents et adultes) confère une allergie tuberculinique nette et en même temps une résistance appréciable aux surinfections virulentes ;

2°) l'ingestion souvent répétée des mêmes doses par un individu tend à anihiler les effets de sa sensibilisation cutanée à la tuberculine, tandis que sa résistance spécifique augmente ;

3°) l'ingestion d'une seule dose de 100 à 200 mgr. de BCG par les sujets trouvés préalablement tuberculino-positifs en raison

d'une infection tuberculeuse guérie ou en cours, provoque précocement une légère exaltation de l'intensité de l'allergie tuberculinique qui tombe quelque temps après aux limites antérieures ;

4°) l'ingestion répétée à des intervalles raccourcis (8, 15 ou 30 jours) des mêmes doses de BCG par des sujets doués d'une allergie tuberculinique conférée par l'infection tuberculeuse, provoque le plus souvent une tendance à l'affaiblissement de la sensibilité cutanée à la tuberculine, ou même à son extinction plus ou moins durable, en même temps que semble augmenter la résistance à la tuberculose de réinfection.

La vaccination concominante fut appliquée et mise à l'épreuve dans une des « Favelas » de Rio de Janeiro, sorte d'amoncellement de taudis, où elle a permis de 1947 à 1953, de réduire la mortalité par tuberculose dans des nourrissons vivant en contact à 0,84 % alors qu'elle est de 3,13 % chez les nourrissons non vaccinés. Dans l'actualité, il y a déjà plus de 20.000 enfants vaccinés par cette méthode concomitante ou « concurrente », sans que l'on ait observé ni abcès, ni d'autres complications. La vaccination concomitante est employée aussi depuis 1948 par le Professeur G. Sayago, à Cordoba, et par le Dr Paulino A. Rojas qui l'utilise comme mesure de routine dans son Centre de Prophylaxie contre la Tuberculose à Buenos Aires. Cet auteur donne par voie buccale 1 gr. 60, pendant un semestre.

A Sao Paulo, le collaborateur de Arlindo de Assis, le Professeur Rosemberg, ayant constaté l'inocuité de l'absorption par la bouche de fortes doses de BCG pour les enfants et les adultes tuberculeux, a introduit la méthode de vaccination BCG dite « indiscriminée », sans test tuberculinique préalable.

Le dispensaire modèle de l'Institut Clemente Ferreira, à Sao Paulo a obtenu par cette méthode des résultats excellents dans les quartiers les plus pauvres de la ville où la grande majorité des nourrissons vivent en contact tuberculeux.

La totalité des nouveau-nés contrôlés par ce Dispensaire reçoivent 6 doses de 100 mgr. de BCG par la bouche tous les 15 jours, à partir de la naissance. Tous les habitants des quartiers contrôlés par ce dispensaire reçoivent jusqu'à l'âge de 20 ans, trois doses de 200 mgr. de BCG sans test tuberculinique préalable.

A la fin de 1953 on avait déjà vacciné (Rosemberg et ses collaborateurs Pascale, Cruz et Souza Campos) par cette méthode, plus de 1.387.705 personnes. De plus, Rosemberg et ses collaborateurs ont étudié chez les nourrissons mis à l'abri de toute conta-

gion le comportement de l'allergie à la suite de l'ingestion d'une ou plusieurs doses successives de 100 mgr. de BCG.

Après une seule dose, l'allergie ne devient toujours pas positive, mais fait important, la réaction de Mitsuda à la lépromine le devient toujours ; en effet, il suffit de l'ingestion d'une seule dose ou de plusieurs doses de BCG dans des individus de tout âge, pour provoquer à court délai une sensibilité nette et spécifique à la lépromine dans environ 100 % des cas.

Cette propriété du BCG fut appliquée dans la prophylaxie de la lèpre, et au Brésil, c'est déjà une méthode courante pour le dépistage précoce des lépreux. Cette méthode a été adoptée au VI[e] Congrès International de la Lèpre, qui a eu lieu à Madrid, en octobre 1953, dans lequel il a été décidé l'introduction de la lépromino-réaction par le BCG et le traitement préventif des gens en contact qui demeurent lépromino-négatifs, malgré leur vaccination par le BCG à partir de l'âge de 10 ans.

Arlindo de Assis et ses collaborateurs brésiliens arrivent à la conclusion suivante : la simplicité et l'innocuité de la vaccination concomitante ou indiscriminée à côté de son efficacité, rend cette méthode immunisante la plus adéquate dans la prophylaxie contre la tuberculose infantile, même en l'absence de mesures de séparation des nouveau-nés ou des enfants d'autres âges de leurs sources de contamination virulente. Cette méthode d'hyperimmunisation exerce sur les individus vaccinés une action plutôt désensibilisante et s'est révélée comme la plus apte à faire baisser les coefficients de morbidité et de mortalité par tuberculose infantile. Le fait que ce procédé est également appliquable à tous les âges, indépendamment des conditions allergiques préalables, semble ouvrir des horizons nouveaux à la prévention et aux études immunologiques de la tuberculose.

CUBA

La vaccination par le BCG à Cuba a été innitiée en 1928. La souche fut apportée par le Dr Enrique Sandoval et la première vaccination eut lieu en novembre 1928 sur un nouveau-né, fils de tuberculeux. En février 1928, les Docteurs Oscar Jaime et José F. Ferrer ont commencé à appliquer la méthode de vaccination BCG par voie sous-cutanée au Dispensaire de la Ligue contre la Tuberculose de Cuba. Sur 84 vaccinés ils ont conclu à la parfaite innocuité de la méthode.

Ces essais ont continué jusqu'en 1943 où, grâce à l'appui du Conseil National de la Tuberculose, présidé par le Dr Despaigne, et de la Commission du BCG, présidée par le Prof. Clemente Inclán,

un laboratoire outillé pour la préparation du BCG et sa distribution dans l'ensemble du pays, fut créé. Mais, en réalité, la vaccination à Cuba se développe depuis 1942, époque à laquelle le Professeur Pedro Domingo prend la tête du laboratoire qu'il transforme en Institut National du BCG, institution dépendante du Conseil National de la Tuberculose, dont le siège est à La Havane. Cet Institut comprend deux sections : l'une, dédiée aux laboratoires destinés à la culture et à l'entretien des souches de BCG employées dans la préparation du vaccin ; l'autre, beaucoup plus importante, comprend les laboratoires destinés exclusivement à la recherche expérimentale sur le vaccin. C'est grâce à cette organisation que Domingo a pu réaliser des travaux expérimentaux sur le BCG, devenus aujourd'hui classiques. Il apporte les preuves définitives sur l'absorption du BCG par voie buccale et est aussi l'auteur d'un extrait de BCG employé comme allergène et, enfin, ses travaux en vue d'obtenir la standardisation dans la préparation du vaccin BCG sont fort appréciés.

Dans le domaine clinique, Domingo a su s'entourer d'un groupe très enthousiaste de cliniciens et de pédiâtres qui, en quelques années, ont donné une vaste diffusion à la vaccination par le BCG.

Plusieurs centaines de milliers d'enfants ont été déjà vaccinés avec la même souche de BCG que celle dont on se sert en Uruguay, et depuis 1950, le nombre d'enfants vaccinés en ce pays par an atteint le chiffre de 100.000.

On peut donc affirmer en conclusion que grâce à l'initiative toujours éveillée du Professeur Domingo, la vaccination par le BCG à Cuba atteint actuellement une grande diffusion et qu'après des tâtonnements qui ont duré de longues années, on vaccine à l'heure actuelle le 80 % des enfants qui naissent à La Havane. D'abord, on employa la voie parenthérale, depuis 1943 c'est la voie buccale, d'après la technique de Arlindo de Assis.

C'est à La Havane aussi qu'au mois de mars 1945 eut lieu le VI[e] Congrès Panaméricain contre la Tuberculose, organisé par l'U. L. A. S. T. (Union Latino Americana Sociedades Tuberculosis). Dans ce Congrès, le plus important du Continent, le thème principal fut consacré à l'étude de la vaccination antituberculeuse par le BCG. 300 congressistes appartenant à 21 pays différents y assistaient. Dans ce Congrès nous avons été nommé rapporteur et nous avons eu l'honneur, en vertu d'avoir exercé la présidence de la Commission de Vote, de rédiger les conclusions approuvées après longue discussion et dans lesquelles l'Assemblée Plénière, par unanimité, a établi :

1°) affirmer l'innocuité absolue du BCG et surtout l'efficacité du vaccin de Calmette dans ses applications dans la clinique humaine ;

2°) recommander la plus large diffusion du BCG, ainsi que la création de laboratoires et de centres de vaccination dans tous les pays de l'Amérique du Sud.

Ce Congrès, par l'importance des résolutions votées et la qualité des preuves apportées en faveur de l'efficacité du vaccin, marque pour nous une étape définitive dans l'histoire de la vaccination par le BCG.

Les conclusions du Congrès de La Havane ont été réaffirmées par les délégués des 25 nations représentées au I^er^ Congrès International du BCG qui s'est tenu en 1948 à l'Institut Pasteur de Paris. Dans leur conclusion finale, les délégués, par unanimité, témoignèrent que l'étude de plus de 10 millions de vaccinations effectuées dans le monde entier au cours de 25 ans, confirme l'innocuité absolue pour l'espèce humaine du BCG, le désignant aussi comme le moyen de prévention le plus efficace contre la tuberculose.

CHILI

Des essais de vaccination sont effectués au Chili en 1928 par Kraus, directeur à l'époque de l'Institut Bactériologique du Chili. Ces essais sont interrompus en 1930 à la suite de la catastrophe de Lübeck.

La vaccination est reprise en 1938 par Engenio Suarez (ancien élève de l'Institut Pasteur de Paris) qui remplace Kraus à la direction de l'Institut Bactériologique et qui charge mon ami le Dr Arena, de l'Argentine, d'installer un laboratoire de BCG dans l'Institut Bactériologique de Santiago de Chile. Le Professeur de Phtisiologie Orrego Puelma se charge de la partie clinique d'application du BCG.

D'après le Dr Bravo, pendant la période 1948-51, on a vacciné une population de 120.000 habitants dans un quartier pauvre des environs de Santiago. 57 % étaient des enfants au-dessous d'un an ; 51,7 % des enfants entre 1 et 4 ans et 76,4 % des enfants entre 5 et 9 ans. A présent, 98,5 % des vaccinés présentent une allergie positive.

En comparant la mortalité par tuberculose dans ce quartier, pendant la période 1946-47 (avant la vaccination) et la mortalité en 1950-51, on constate qu'elle est descendue du chiffre considérable de 382,5 pour 100.000 à 178,5. Cette diminution se faisant

surtout au dépens de la mortalité infantile. La mortalité par tuberculose au Chili étant au deuxième rang et atteignait 240 pour 100.000 habitants.

PÉROU

La vaccination par le BCG commence à Lima le 20 octobre 1934. Le Docteur Arias Schreiber s'applique à la partie clinique et le laboratoire de BCG est tenu par le Dr P. Weiss.

C'est le Dr Elias del Rio qui travaille au service de la vaccination depuis sa fondation. Il publie en 1948 un important travail sur le BCG et son application au Pérou.

A l'heure actuelle les émulsions vaccinales sont préparées à l'Institut National d'Hygiène dirigé par le Professeur Battistinni.

Depuis 1953, le Dr Alfonso Buroncle, c'est le Chef du service du BCG au Ministère de la Santé Publique de Lima, et c'est le Docteur José Neyra-Ramirez qui, après avoir réalisé un stage à l'Institut Pasteur de Paris, dans le laboratoire de M. Van Deinse, chef du service du BCG, a commencé une campagne de vaccination dans la forêt péruvienne portant sur 200.000 personnes.

D'après le Dr Celso Arellano, le nombre de vaccinés par le BCG grâce à l'action développée par les services de vaccination antituberculeuse augmente d'année en année, et très prochainement seront donnés les résultats de la campagne de vaccination. On peut déjà avancer que ces résultats seront très encourageants.

PARAGUAY

Le vaccin BCG est fourni au Paraguay par le Dispensaire Calmette de Montevideo deux fois par semaine au moyen de thermos frigorifiés, contenant les doses nécessaires. On vaccine régulièrement au Paraguay depuis 1941 par les soins de M. le Professeur Angel Ginés, formé à l'Institut de Phtisiologie de Montevideo.

En 1953, au Paraguay, on avait déjà vacciné plus de 100.000 nouveau-nés, enfants et adultes. D'après l'expérience de Ginés la mortalité tuberculeuse, suivie pendant 5 ans, a été pour les enfants calmettisés de 1 à 6 par rapport à celle chez les non vaccinés.

D'après un dernier travail publié le mois de mars de cette année par M. Ginés, où il fait le bilan des résultats obtenus depuis 1941 grâce à la vaccination par le BCG, uni à l'examen radiophotographique et tuberculinique des anergiques de la population de la capitale du Paraguay, la mortalité par tuberculose qui était en

1944 de 23 pour 10.000 habitants est descendue au chiffre de 5 pour 10.000. Actuellement, la vaccination s'étend très rapidement à d'autres villes de l'intérieur du pays.

EQUATEUR

La vaccination débute à Quito en 1940, mais ce n'est qu'en 1950 qu'une campagne de vaccination de masse est entreprise en collaboration avec l'UNICEF et l'OMS. C'est mon ancien collaborateur à l'Institut Pasteur, le Dr Higgins, qui a été l'animateur du programme de lutte antituberculeuse dans cette république.

La vaccination par le BCG a été considérée depuis lors dans ce pays comme l'une des mesures les plus précieuses et importantes. Avec le dépistage des cas de tuberculose et l'isolement des contagieux, le BCG, grâce à la campagne de vaccination effectuée en 1950 prend une grande envergure. En effet, dans cette campagne, le nombre total de vaccinés est tout près d'un million. Le BCG a été utilisé par voie intradermique et provenait de l'Institut du BCG à Mexico. Les résultats définitifs seront connus ultérieurement.

BOLIVIE

En Bolivie c'est le Dr Enrique Vargas Sibila, professeur de Phtisiologie, qui remplit les fonctions de Chef National de la Vaccination par le BCG.

En mai 1942 on inaugure le laboratoire national du BCG « Gumersindo Sayago » où Vargas Sibila travaille avec le Dr Luis A. Briançon.

Vargas Sibila a publié des travaux très intéressants concernant la vaccination par le BCG à La Paz, mais pour des raisons d'ordre économique l'action du BCG n'a pu être portée à l'énorme masse de la population anallergique qui existe encore dans ce pays.

COLOMBIE

La vaccination par le BCG en Colombie commence au mois d'octobre 1943. Les Docteurs Guillermo A. Jaramillo et E. Medina Mejia ont étudié en 1950 un groupe de 26.800 vaccinés par voie intradermique et sont arrivés aux conclusions suivantes :

Le BCG est absolument inoffensif et efficace contre la tuberculose.

Ils ont plaidé la généralisation de cette méthode pour l'ensemble du pays.

La souche de BCG est entretenue dans un laboratoire spécial de l'Institut National d'Hygiène où l'on prépare aussi le vaccin, et le chef de ce laboratoire est le Docteur Guillermo Aparicio.

VÉNÉZUÉLA

D'après les renseignements donnés par le Dr José Ignacio Baldo, Chef de la Division de la Tuberculose à Caracas, la souche de BCG fut reçu au Vénézuéla en 1933, mais en réalité ce n'est qu'à partir de 1946 qu'on étend progressivement l'application du BCG, avec le but d'arriver bientôt à la vaccination de masse. La méthode s'est révélée absolument inoffensive et le degré sera mis en évidence par les travaux en cours.

MEXIQUE

L'Institut du BCG du Mexique est inauguré en janvier 1949, ayant à sa tête comme directeur le Dr Alberto P. Leon, bactériologiste distingué qui, avec Arlindo de Assis, à Rio de Janeiro, étudia les bases pratiques de la préparation du vaccin BCG.

Le laboratoire du BCG installé dans un bâtiment spécialement construit dans ce but, mérita les éloges du Dr Timmermann de l'O. M. S., le Docteur Ancira Villareal remplit les fonctions de Chef du Service technique du BCG.

Une campagne de vaccination par voie orale fut réalisée dans la ville de Mexico du 18 février au 1er septembre 1949, avec un total de 32.000 nouveau-nés vaccinés. La dose employée fut de 10 mgr. pendant les 7 premiers jours de la vie.

Les équipes de la campagne internationale de vaccination contre la tuberculose ont vacciné jusqu'à la fin 1950 145.000 sujets dans les différentes régions de la République Mexicaine. On a employé la voie intradermique.

Les docteurs Alberto P. Leon et Gaspar Ancira Villareal, respectivement Chef de la Section bactériologique et clinique du BCG, ainsi que les Drs Miguel Jimenez et I. Cossio Villegas, ont publié d'importants travaux ayant trait à la valeur immunisante du BCG ainsi qu'aux résultats globaux favorables d'ensemble obtenus jusqu'à présent.

RÉPUBLIQUE DOMINICAINE

Depuis 1948 on pratique dans ce pays des vaccinations en utilisant un vaccin sec en milieu glucosé, en provenance de Madrid,

et appliqué par scarification. C'est en 1951, sous les auspices du Conseil de la Tuberculose, qu'une campagne de vaccination par le BCG est entreprise. On utilise un vaccin préparé par l'Institut Pasteur de la Martinique et on emploie comme voie de vaccination la voie orale ou la scarification.

PANAMA

Les premières vaccinations par le BCG dans la République de Panama eurent lieu à titre expérimental en décembre 1948, et en janvier 1949 un service de vaccination par le BCG était créé en collaboration avec le Jerseas Memorial Laboratory. C'est le Dr T. R. de Pinson qui en assure la direction depuis janvier 1949 jusqu'en novembre 1951.

Le nombre total des vaccinations effectuées a été de 32.956 dont 13.441 correspondant à des nourrissons de 0 à 2 mois. On a employé la voie intradermique. Le vaccin a été préparé à Cuba par les soins de l'Institut du BCG dirigé par M. Domingo. Des résultats définitifs seront donnés ultérieurement.

GUATÉMALA

La vaccination par le BCG dans ce pays est due à l'initiative du Dr Ernesto Cofino, pédiâtre très distingué formé à l'école du Professeur Debré, dans les services duquel il resta deux ans. Elle débute en 1950 en employant le BCG sec — reçu régulièrement par avion — de l'Institut Pasteur de Paris ; on emploie la voie intradermique. Ces essais ayant donné des résultats très encourageants, la Direction Générale de Lutte contre la Tuberculose décide la création d'un laboratoire dédié à l'entretien de la souche aussi bien qu'à la préparation du vaccin à Port-au-Prince, similaire à ceux existant déjà dans d'autres pays.

Le nombre des vaccinés par le BCG a atteint le chiffre de 30.000 personnes.

HAITI

Depuis 1951, le Docteur Louis Roy, Directeur de l'Office du BCG a commencé une grande campagne de vaccination contre la tuberculose en utilisant le BCG sec, reçu régulièrement par avion de l'Institut Pasteur de Paris. Jusqu'à présent les résultats obtenus sont très encourageants.

Nous avons montré au cours de cette conférence que dans tous les pays de l'Amérique du Sud, là où le BCG a été systémati-

quement appliqué, on a observé un recul notable de la maladie. Si nous traduisons maintenant en chiffres globaux les résultats des statistiques portant sur des millions d'enfants vaccinés en Amérique latine, ces chiffres révèlent avec une grande éloquence que pour un enfant vacciné qui contracte la tuberculose, cinq ou six deviennent tuberculeux dans le groupe des non vaccinés. C'est donc le cas de se demander : parmi les 5 millions d'enfants vaccinés par le BCG qui existent dans nos pays de l'Amérique latine, combien de milliers, exposés à une contagion certaine, ne doivent-ils pas leur santé ou leur vie à Calmette ? Ce n'est pas le moment d'insister ici sur ce que Calmette eut à lutter pour imposer sa découverte.

Cependant, il est salutaire de signaler succinctement quelques étapes de l'histoire du BCG.

En 1928, Calmette demandait au Comité d'Hygiène de la Société des Nations une enquête internationale. Une conférence réunit à cet effet, à l'Institut Pasteur, les bactériologistes, vétérinaires et les cliniciens les plus qualifiés : le BCG sort triomphant de cette dure épreuve. En 1930, le BCG était à nouveau porté à Oslo, à la Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose. Là aussi, après des débats passionnés, le vaccin obtenait identique victoire. Enfin, en 1931, Calmette réclame le jugement de l'Académie des Médecins de Paris et dans un excellent rapport, portant les noms les plus illustres de la pédiâtrie française, il met en évidence de nouveau l'innocuité et l'efficacité du BCG. Cependant, à quel prix ont été conquises de telles satisfactions.

Nous ne pourrons jamais oublier, ayant eu la singulière fortune de vivre dans l'intimité du maître, cette glorieuse période illuminée en même temps par l'espérance et la jouissance de recherche scientifique, et assombrie par l'angoisse de la lutte. Personne ne pourra jamais imaginer, a écrit Calmette, l'atrocité et les tortures morales que m'ont infligé l'affreux drame de Lübeck (1).

La seule idée que sa féconde découverte eut pu être la cause de la mort de ces enfants due à une effroyable méprise de laboratoire, inoculés par un bacile virulent à la place du BCG, lui fit autant de mal que les injures et les abominations que dans cette

(1) En 1929 meurent par tuberculose 77 nourrissons sur 251 qui avaient été vaccinés à Lübeck avec un BCG contaminé avec des bacilles de Koch virulents du Laboratoire de Deyke. Ce drame mit alors en danger l'existence même et la diffusion et la propagation du BCG.

pénible période lui ont prodigués l'ignorance et la méchanceté de certains hommes, et quand grâce à la courageuse impartialité — il faut le reconnaître — des savants allemands Louis et Bruno Lange, chargés de l'enquête de Lübeck, la vérité fut enfin mise en évidence, Calmette qui n'avait jamais douté, se rasséréna, mais sa santé depuis lors est restée gravement compromise.

En Calmette l'homme était à la hauteur du savant et cela est si rare. Seuls ceux qui ont eu la fortune de vivre dans l'intimité du maître ont pu apprécier les nuances de son grand cœur. Calmette était l'incarnation la plus pure de l'esprit pastorien basé dans le sentiment de la beauté. La science avait pour lui ses cadres captivants et ses merveilleux et changeants paysages. Sa science lui dispensa la jouissance de la difficulté vaincue, du mystère éclaircit, de la perspective qui s'élargit, de l'horizon fermé qui s'entr'ouvre.

Conquis par la science, il la servit avec gratitude. Nous conservons précieusement la pensée de Calmette et nous cultivons invariablement son souvenir, et c'est toujours en lui que nous pensons quand nous lisons et relisons la phrase qu'il aimait particulièrement et qu'il portait comme devise : « Le bonheur que l'on a vient de celui qu'on donne ».

Sans doute maintes fois Calmette en s'arrêtant devant la crypte où repose Pasteur, avait médité cette pensée du premier bienfaiteur de l'humanité gravée par ses disciples dans les murs de son Institut : « Heureux celui qui porte en soi un idéal et qui lui obéit ».

Pendant toute sa féconde vie, Calmette a obéit à un idéal de bien, de science, de désintérêt et de confiance dans la perfection humaine. Sa foi fut assez ardente pour pouvoir la communiquer à ses collaborateurs et à ses élèves, en nous léguant les fruits de son œuvre.

Je suis aujourd'hui fort ému de rendre au nom de mes confrères de l'Amérique latine cet hommage à sa mémoire, en parlant de sa découverte la plus chère, le BCG.

L'Amérique latine, fidèle à cette grande tradition si pleine d'espérance, la continuera et la défendra, j'en suis sûr, et nous avons l'assurance que lors du prochain Congrès qui aura lieu aussi dans un pays de notre continent, pour la plus grande gloire de la science de la France comme pour le bien-être de l'humanité, le BCG imposera enfin se souveraineté dans tout le monde scientifique aussi bien que dans l'opinion mondiale.

A. Saenz.

LES LIVRES

Jean ABELÉ et Pierre MALVAUX. — Vitesse et univers relativiste. — Un vol. in-8° couronne de 238 p., dans la Coll. « Esprit et Méthode », S. E. D. E. S., Paris, 1954. Prix : 600 francs.

Livre typique à divers titres, et d'abord, en tirant grand parti des tendances de la collection où il s'insère.

L'idée préalable de l'exposé, formulée en 1951 par M. J. Abelé dans une note à l'Académie des Sciences, est la suivante : substituer à l'axiome **d'invariance de la vitesse de la lumière,** postulé par Einstein au départ de ses conceptions, une proposition d'aspect plus naturel, affirmant **l'existence d'une limite supérieure des vitesses.** Ce point de vue nouveau remet toutes choses en question. Le traitement qu'il appelle ne se fait qu'en revisant, face à l'histoire, quelques principes de la théorie de la connaissance, et cela au grand bénéfice du lecteur. Bien entendu, le fait expérimental d'un maximum des vitesses n'est qu'un prélude, auquel doit s'associer l'idée d'un **repère du mouvement,** préparant la recherche, exigée par un changement de repère, d'une **loi de composition des vitesses.** Le caractère de relativité s'étant ainsi affirmé, il faut encore faire intervenir, sous forme adéquate, un **principe de réciprocité** des vitesses, en montrant que ces prémisses réunies dispensent de postuler l'isotropie de propagation de la lumière, comme le font, depuis Einstein, les exposés classiques. C'est à cet objet précis que répond la synthèse nouvelle, conçue par M. Jean Abelé et appuyée par les développements mathématiques de M. Pierre Malvaux, ici présentés par lui en trois notes consécutives aux huit chapitres principaux.

S'informant sur les mathématiques, on demande souvent **qu'est-ce qu'un groupe ? à quoi cela peut-il servir ?** Nulle part, on ne trouve mieux qu'ici une réponse à la fois simple et précise à ces demandes. Car dans cette voie, s'offre, en juste place, l'outillage nécessaire pour passer de la vitesse, envisagée d'abord comme **grandeur repérable** (et ainsi, rapprochée de la température), à la vitesse, amenée à la dignité de grandeur mesurable. Et cela suffit à justifier les discussions préalables de méthode, au cours desquelles l'examen critique de la loi de Fechner fournit au début du livre un exemple suggestif (renforcé par celui des intervalles musicaux). Le problème général qui se présente est en effet du type suivant : une opération concrète de composition est toujours sollicitée pour rallier une grandeur physique, d'abord estimée repérable, à la catégorie spéciale portant l'étiquette mesurable. Or la limitation des vitesses excluant le processus additif, on recourt à une mise en correspondance avec l'addition, par une fonction appropriée, les considérations de groupe permettant de déterminer cette dernière.

L'index commenté, requis pour la direction du lecteur dans les livres « Esprit et Méthode » a été réalisé d'une manière tout à fait heureuse. Il favorise au maximum la réflexion personnelle, en suggérant d'incessants coups de sonde dans l'ensemble du livre.

Pour finir les contributions personnes, très riches, de MM. Abelé et P. Malvaux, à ce sujet difficile sont évoquées par M. Olivier Costa de Beauregard dans un commentaire des plus substantiels, situant ces recherches au sein des problèmes très larges de la Théorie physique contemporaine dont il traitera bientôt en cette collection.

En définitive, on peut avec M. Henri Villat, qui a écrit la Préface, garantir d'avance aux auteurs la grande reconnaissance d'un public étendu.

G. BOULIGAND.

Eric BURGESS. — Rocket propulsion (with an introduction to the idea of Interplanetary travel). — Chapman et Hall, Londres, 1952, 235 pages.

Cet ouvrage est aussi curieux qu'intéressant et nous y retrouvons sous une forme sérieuse, quelquefois même mathématique, des conceptions avec lesquelles Jules Verne nous avait jadis familiarisés.

L'auteur, partant d'une étude assez sérieuse des projectiles V_2 et des moteurs à réaction, essaie de déterminer les conditions d'établissement de mobiles pouvant, non seulement échapper à l'attraction terrestre, mais encore effectuer des voyages dans la lune ou dans les planètes les plus voisines de la terre.

Il est clair que la mise au point des projectiles V_2, puis des avions à réaction, devaient fournir des bases solides à des études envisageant la réalisation de vitesses de plusieurs kilomètres par seconde avec des consommations de carburant inférieures pour un voyage aller et retour, au poids total d'un train interstellaire.

L'auteur rappelle les principes généraux de la propulsion par réaction et étudie les diverses sources d'énergie utilisables et les moteurs correspondants. Il examine les problèmes que posent l'alimentation des moteurs et le contrôle du mouvement. Trois chapitres particulièrement suggestifs sont consacrés, l'un aux mouvements à très grand rayon d'action, l'autre aux vols interstellaires, le troisième à l'utilisation de l'énergie atomique.

En résumé, ouvrage facile à lire et contenant des précisions intéressantes.

M. PARODI.

A. CUVILLIER. — Précis de Philosophie (Classes de Math. des Lycées). — Un vol. in-16 de 450 p., suivi d'un index analytique. A. Colin, Paris, 1954. **Prix :**

Je tiens à signaler ce précis aux lecteurs de la Revue, car il appuiera utilement certaines réflexions qu'elle leur propose. Après des pages très attachantes sur le problème de la connaissance et la psychologie de l'invention, une série d'étapes (intelligence, attention, pensée, raison), mène à l'un des thèmes principaux : techniques, sciences, philosophie scientifique, esprit scientifique. Et l'on voit se préciser les rapports réciproques de la science et de la philosophie.

Après avoir posé le problème de l'action à partir de données psychologiques et situé ainsi les objets de la morale, l'auteur revient aux sciences en développant dans les divers domaines (mathématiques, sciences de la matière, biologie, histoire, sociologie, psychologie), la méthodologie et l'épistémologie.

Cette partie du livre est particulièrement neuve et instructive, l'auteur a su y donner un tableau substantiel des efforts les plus récents, en particulier, ceux des sociologues et des psychologues.

Les sciences les plus anciennes ont bénéficié du même souci d'actualité et, par exemple, en ce qui concerne les Mathématiques, après en avoir résumé l'histoire, des origines à nos jours, l'auteur a terminé par des pages intéressantes situant les sciences déductives par rapport à la pensée humaine, dans son ensemble.

G. BOULIGAND.

DESJOBERT (A.). — Contribution à l'étude de l'hydrolyse chimique des monoesters orthophosphoriques. — 116 pages, in-8°. Thèse de doctorat ès sciences physiques, Paris, 1951.

Dans la première partie, l'auteur a relevé les différentes méthodes analytiques utilisées pour identifier et caractériser les esters phosphoriques, les données concernant l'hydrolyse acide des monoesters phosphoriques, leur comportement vis-à-vis des alcalis et l'influence du pH sur leur vitesse d'hydrolyse.

Dans la deuxième partie sont traitées l'action du phosphate trisodique sur un halogénure d'alcoyle, ainsi que la phosphorylation directe par l'acide phosphorique anhydre.

La troisième partie est consacrée à l'étude de l'hydrolyse des monoesters orthophosphoriques en fonction de la réaction du milieu.

L'auteur a observé, parmi les esters étudiés, deux types principaux de liaison esther orthophosphorique : 1) **liaison type éther-oxyde.** Elle correspond aux monoesters orthophosphoriques de dérivés hydroxylés aliphatiques ou aryliques ; 2) **liaison type acétal.** Elle correspond aux monoesters orthophosphoriques dans lesquels l'estérification a lieu sur une fonction aldéhydique comme dans les aldohexoses-1-phosphates.

Ce travail, qui expose une longue suite de recherches fort ingrates, constitue une importante contribution à l'étude d'un problème très complexe, une remarquable mise au point d'une exceptionnelle qualité, étant données les difficultés techniques considérables qui se sont présentées à l'auteur, expérimentateur hors de pair.

E. CATTELAIN.

K. O. FRIEDRICHS. — Mathematical Aspects of the Quantum Theory of Fields. (Aspects mathématiques de la théorie quantique des champs.) — Un vol., 272 p., Interscience Publishers, inc. New-York Edit., 1953.

La théorie quantique des champs, qui se propose de décrire les phénomènes associés aux notions de champs électromagnétiques et mésiques et aux interactions entre ces champs et les différents types de corpuscules, est devenue, au cours de ces dernières années, un corps de doctrine pouvant être considéré comme autonome parmi les théories quantiques. De plus en plus une formulation mathématique abstraite s'est révélée nécessaire et son extension permet aujourd'hui sinon de résoudre, tout au moins de poser correctement les problèmes d'interaction entre les formes conceptuelles au moyen desquelles nous nous représentons l'univers microscopique. Cette forme actuelle de la théorie quantique des champs établie par les contributions de nombreux auteurs, est le plus souvent exposée ou utilisée en considérant des problèmes physiques concrets. Néanmoins elle repose d'abord sur la validité d'un formalisme mathématique abstrait et c'est la rigueur de celui-ci qui seule permet de justifier ou non les conséquences physiques que l'on déduit de la théorie.

Le professeur K. O. Friedrichs s'est proposé dans une série de conférences faites dans un séminaire de physique mathématique à l'Université de New-York, de présenter une vue d'ensemble de la construction mathématique de la théorie quantique des champs. Ces conférences, d'abord publiées dans les Communications on Pure and Applied Mathematics, ont été rassemblées et complétées dans le volume qu'il nous donne aujourd'hui.

En raison du caractère mathématique très abstrait de l'ouvrage, je ne donnerai qu'une vue très brève des matières traitées. La première partie expose les propriétés fondamentales des opérateurs de la théorie quantique des champs. La seconde partie étudie la représentation corpusculaire ou seconde quantification, en évitant notamment l'introduction d'oscillateurs par la considération d'une classe de polynômes d'Hermite modifiés qui, en particulier, permet de résoudre le problème de l'intégration sur l'espace de Hilbert. La troisième partie donne une vue systématique complète des propriétés des représentations des champs de bosons. La quatrième partie

étudie la représentation par des nombres d'occupation d'états pour les différents types de champs. La cinquième partie examine les cas les plus simples d'influence sur les champs de forces extérieures dépendant linéairement des grandeurs caractérisant les champs et notamment la théorie mathématique de la diffusion.

G. PETIAU.

J.-L. FYOT. — Dimensions de l'Homme et Science économique. — P. U. F., 1952.

Qui n'a été frappé en ouvrant un traité d'économie politique, par la similitude de ces deux méthodes, de ces deux vocabulaires, de ces deux attributs ? Le philosophe et l'économiste semblent faits pour s'entendre. Et le cloisonnement des études empêche toute relation d'interdépendance. Voilà donc enfin une thèse consacrée aux rapports philosophiques entre le Psychologique et l'Economique. Avec autant de courage que de lucidité, M. Fyot avance, seul, sur un terrain difficile, infranchi, sinon indéfrichable, et parsemé d'épines. Or le fait est que l'on s'accroche rarement : l'on s'écorche fort peu à une terminologie difficile. Philosophie et Economie politique, loin de se combattre, s'entraident mutuellement, réconciliées comme dans la pensée d'un Marx, dont l'auteur fait sa constante pâture.

C'est là essentiellement un ouvrage de méthodologie.

M. J.-L. Fyot divise toute l'histoire de la survie économique en deux stades : l'individualisme libéral de l'économie classique, « science exacte et positive », puis le socialisme économique, la « philosophie marxiste de l'Economie » qui devait passer au crible de sa critique, « l'économie classique, science inhumaine ».

Trois parties jalonnent ce gros volume : au cours d'une étude de la dimension sociale, M. Fyot analyse les producteurs et les consommateurs, puis le monde économique, en insistant sur les « oligopoleurs », les « monopoleurs » et sur les échanges internationaux. Puis, dans une 2e section consacrée à la dimension individuelle, l'auteur étudie les rapports entre l'individu et la nation. Enfin la dernière partie, consacrée aux dimensions humaines, insiste sur le sujet économique comme « réalité pluri-dimensionnelle » ainsi que sur les limites existentielles du sujet économique (Phénoménologie et Sciences économiques, Relativisme de la science économique, etc.).

Nous conseillons vivement la lecture de ce travail aux amateurs de vastes synthèses et de sommes exhaustives. C'est là une intéressante contribution à la philosophie de l'économie politique, comme à l'économie politique de la philosophie.

D. HUISMAN.

A. G. GAYDON et H. G. WOLFHARD. — Flames. Their Structure, Radiation and Temperature. — Chapman et Hall, Ltd. (London), 1953, 55 sh.

Gaydon et Wolfhard ne sont pas inconnus, bien au contraire, au public spécialisé dans l'étude des flammes en particulier et de la combustion en général. Gaydon, par son livre, Spectroscopy and Combustion Theory (1948), son Atlas spectographique avec la collaboration de Pearse, et ses nombreuses publications, et Wolfhard par ses travaux en collaboration avec Gaydon sur les flammes sous pressions réduites, les structures et températures rotationnelles de différents radicaux, etc..., sont familiers à de nombreux laboratoires. Ils publient aujourd'hui aux éditions Chapman et Hall, à Londres, un livre intitulé « Flammes. Leur structure, leur rayonnement et leur température ». Comme le titre l'indique, ce livre ne traite que de certains aspects particuliers des flammes et ne saurait prétendre être d'une portée aussi générale que les éditions récentes de Jost, « Explosion et processus de Combustion », et de Lewis et von Elbe, « Combustion, Flammes et Explosions ». Ce livre traite plus spécialement de flammes à l'échelle

du laboratoire et non à l'échelle industrielle. Après avoir exposé les différents types de flammes : flammes de diffusion et flammes à mélange préalable, et montré combien cette classification est souvent arbitraire, les auteurs passent en revue les différents brûleurs ainsi que les différents types de flammes stationnaires, les flammes sous pression extrêmement réduite, les flammes cellulaires ou polyédriques. Ils étudient ensuite l'écoulement gazeux et les différents facteurs affectant la forme d'un front de flamme avant d'exposer le détail des différentes techniques de photographie Schlieren, ou d'interférométrie employées à l'étude des fronts de flammes.

Le chapitre IV est consacré aux méthodes de mesure des vitesses de combustion, méthode du brûleur et ses variantes, méthode de la bulle de savon et méthode du tube depuis Coward et Hartwell jusqu'aux perfectionnements apportés ces dernières années. Les influences de la température, de la pression et de différents inertes sont examinées. Les auteurs exposent ensuite le mécanisme de la propagation de la flamme, donnant diverses observations récentes et discutant les théories modernes de la propagation de la flamme, théories thermiques avec Zeldowich et Frank Kamenetsky, Semenoff, Bartholomé, Boys et Cower, Hirschfelder, et enfin Bechert, et théorie de la diffusion avec Tanford et Pearse, etc. Après avoir discuté de la propagation des flammes dans les gaz turbulents, les auteurs traitent au chapitre VI des flammes de diffusion de l'étude spectroscopique de ces flammes et de leur comparaison avec les flammes à mélange préalable.

Les flammes instables et vibratoires sont rapidement exposées au chapitre VII, avant d'arriver au chapitre suivant qui traite du C solide dans les flammes.

Le problème de la formation du carbone dans les flammes est examiné ainsi que l'aspect spectrographique de l'importante question de l'origine des bandes de C_2 (dites bandes de Swann) dans les spectres de flammes.

Le chapitre IX traite des processus de rayonnement dans les flammes, équipartition de l'énergie, processus d'excitation par collisions, conditions d'équilibre, écarts à l'équilibre dans les gaz d'une flamme, enfin rayonnement des particules solides.

Les chapitres X, XI et XII traitent du troisième point du titre de l'ouvrage, la température des flammes. Les auteurs exposent successivement les différentes méthodes, traitant plus largement de la méthode de renversement des raies du sodium, puis plus sommairement des autres méthodes possibles : mesures de réfractométrie, méthode utilisant les particules α ou les rayons X, méthodes soniques et méthodes d'ionisation.

Le chapitre XII traite de la valeur calculée des températures de flammes en donnant les températures et compositions de quelques flammes typiques. Le chapitre suivant expose le problème de l'ionisation dans les flammes, enfin les deux derniers chapitres concernent quelques études spéciales : flammes contenant NO et NO_2 du diborane, du fluor.

En conclusion les auteurs exposent quelques problèmes posés par l'étude des flammes.

Le but des auteurs, qui a été de rendre facilement accessible l'exposé des processus physiques se déroulant dans une flamme, sans introduire l'appareil mathématique nécessaire à l'établissement des théories, doit permettre une large diffusion de cet ouvrage qui présente l'avantage d'être extrêmement clair et qui trouve sa place dans de nombreux laboratoires de recherches de l'Université et de l'Industrie.

R. DELBOURGO.

GERING (R. L.). — Structure and function of the genitalia in some american Agelenid Spiders. (Structure et fonction des génitalia chez quelques Araignées Agélénidés américaines.) — Smithsonian Miscellaneous Collections, Vol. 121, n° 4 ; 84 p., 72 fig. ; Washington, mars 1953.

On connaît de longue date les remarquables particularités de l'accouplement chez les Araignées. Les organes génitaux mâles, s'ouvrant par un simple orifice à la face ventrale de l'abdomen, ne présentent pas de pénis ou d'organe intromittant quelconque. Ce sont les palpes des pattes-mâchoires, transformés chez les mâles en appareil copulateur hautement différencié, qui injectent le sperme dans les voies génitales femelles.

Cette intervention d'appendices buccaux dans l'accouplement, la complexité structurale des pièces copulatrices, et surtout les rites nombreux et divers du comportement nuptial ont éveillé la curiosité de bien des naturalistes et suscité maints travaux.

Si la littérature scientifique est donc déjà riche en la matière, aucune étude approfondie n'avait été faite jusqu'ici sur les mécanismes intimes de l'accouplement, ni sur les corrélations existant entre ces mécanismes et les différentes phases du comportement nuptial. L'ouvrage de R. L. Gering comble cette lacune, en ce qui concerne du moins les Araignées Agélénidés, dans ce groupe des Entélégynes dont les structures génitales sont les plus complexes.

Le début de ce travail est consacré à une étude morphologique et fonctionnelle des organes génitaux et des pièces copulatrices, tant chez les mâles que chez les femelles. Le singulier appareil en forme de seringue, différencié à l'extrémité des palpes des mâles, fait l'objet d'une description minutieuse, qui indique les modifications se produisant lors de l'érection provoquée par l'afflux du sang dans la partie basale de l'appareil.

Ces descriptions constituent les préliminaires indispensables de la partie la plus intéressante et la plus originale de l'ouvrage : celle qui traite du fonctionnement des pièces génitales et du comportement des deux partenaires avant, pendant et après l'accouplement. On y suit de très près les manœuvres du mâle tissant la petite toile, sur laquelle il dépose une goutte de sperme, dont il remplit ensuite les « seringues » de ses palpes, puis partant à la recherche d'une femelle. Si les danses ou parades nuptiales sont très réduites chez ces Araignées, le comportement précopulatoire n'en est pas moins complexe. Une fois la femelle entrée en catalepsie, et le mâle placé en posture d'accouplement, ce dernier nettoye ses palpes et les enduit de salive pour en faciliter l'intromission. Il insère ensuite l'extrémité effilée de l'une de ses « seringues » dans l'un des orifices génitaux de la femelle, et y injecte le sperme ; la manœuvre est généralement répétée à plusieurs reprises (en moyenne 3 à 18 fois chez les Araignées considérées).

L'intrication compliquée des pièces génitales mâles et femelles au cours de la copulation est étudiée, pour la première fois, de façon précise et détaillée ; on constate que l'adaptation de ces pièces les unes avec les autres est remarquable, et qu'il y a dans chaque espèce une corrélation manifeste entre la forme et les dimensions des génitalia mâles et femelles.

Malgré ces constatations, l'auteur ne croit pas à la validité du concept, qui assimile l'appareil copulateur du mâle à une clé ne pouvant ouvrir qu'une seule serrure, à savoir les voies génitales d'une femelle de la même espèce. Si des accouplements entre individus d'espèces différentes n'ont pu être obtenus chez les Araignées étudiées dans ce travail, il apparaît nettement que les facteurs inhibiteurs sont psychiques ou physiologiques, beaucoup plus que morphologiques ou mécaniques.

J. CARAYON.

VERRILL (A. Hyatt). — Les étranges animaux préhistoriques. (Préface et traduction de René Thévenin). — 1 vol. in-8°, 232 pages, 92 dessins. Paris (Payot), 1953. (Prix : 700 francs.)

Il s'agit d'un ouvrage de vulgarisation scientifique comme savent les écrire les auteurs américains et qui ont tant de succès dans leur pays. A. Hyatt Verrill nous est déjà connu par ses livres sur les mœurs étranges des animaux.

Ici, pour intéresser le lecteur toujours rebelle au terme même de « paléontologie », l'auteur a choisi les plus étranges des animaux fossiles et les décrit d'une manière vivante, provoquant la curiosité et se fixant dans la mémoire.

On rencontre ainsi les Amphibiens primitifs, les Reptiles volants, les grands Reptiles cuirassés ou cornus, les Oiseaux à dents, les grands Mammifères, tous êtres ayant vécu bien avant l'apparition de l'Homme.

Parmi toutes ces histoires plaisantes, il en est une que souligne le traducteur et préfacier, c'est « cette inoffensive prétention à la priorité de l'Amérique en toutes choses » qui conduit naturellement l'auteur à croire que la Paléontologie a été inventée aux Etats-Unis, puis encore que les premiers Hommes sont originaires d'Amérique...

Pour compléter cette revue des animaux étranges, l'auteur a la bonne idée d'y ajouter les animaux légendaires et fabuleux : dragons, licornes et serpents de mer. On sait qu'il ne faut pas trop nier leur existence, depuis qu'on a pêché dans l'Océan Indien ce fameux Poisson Cœlacanthe que l'on croyait disparu depuis cent millions d'années.

C'est une forme de littérature à encourager parce qu'elle apporte une série de notions exactes à un public non spécialisé en géologie, mais qui a le goût des Sciences naturelles. De plus, les reconstitutions d'animaux fossiles dessinées par l'auteur sont nécessairement bien plus parlantes que des séries de squelettes ; elles évoquent bien d'étranges animaux.

R. FURON.

Dr Marcel VIARD. — Le vœu suprême de Socrate : connaissance de soi-même ou des autres. — Un vol. in-8, 24 × 15, de 164 p., avec fig., 1953. Vigot, Paris, 1953. Prix : 600 fr.

Enquête où l'auteur s'attache à l'étude de l'âme humaine, de ses manifestations, de ses nuances différentes chez l'homme et chez la femme, en prenant appui sur la **biotypologie**, et, ce qu'il serait intéressant d'approfondir, sur les **corrélations** qu'elle met en cause. Dans sa Préface, le regretté Professeur Laignel-Lavastine souligne l'objectivité de quelques types ici explicités : le réalisateur, le penseur, le mobile, le sédentaire. Ces modèles psychologiques ne manqueront pas de susciter un réel intérêt.

G. BOULIGAND.

Th. VOGEL. — Les fonctions orthogonales dans les problèmes aux limites de la physique mathématique. — Un vol. 15 × 24 de 190 p. Editions du C.N.R.S. (Coll. de Phys. Math.). Paris, 1953. Prix :

Excellente monographie, écrite dans l'esprit de la présente collection, dirigée par M. Louis de Broglie, c'est-à-dire avec le souci de dégager les résultats utiles au physicien. Un gros effort de synthèse a été réalisé à cette fin par l'auteur, qui a compulsé beaucoup de mémoires, et parvient, sans sacrifier la rigueur, à donner des résultats déjà prêts pour les applications et les recherches physiques en cours. L'exposé s'est borné à énoncer certains théorèmes dont la démonstration complète eût pris trop de place. Les exemples choisis ont été pris suffisamment simples pour initier, suffisamment typiques aussi pour atteindre ceux qui, ayant charge d'applications, ne perdent jamais de vue les données et les résultats des problèmes. Et le livre mérite bien la pleine approbation que M. André Lichnerowicz lui décerne dans sa préface.

G. BOULIGAND.

Dépôt légal 4e trimestre 1954 : n° 5544. Le Gérant : R. CONSTANTS.
Imprimerie Jacques et Demontrond, Besançon. — 4168 - 10-54.